

Le régime de longévité

Valter Longo

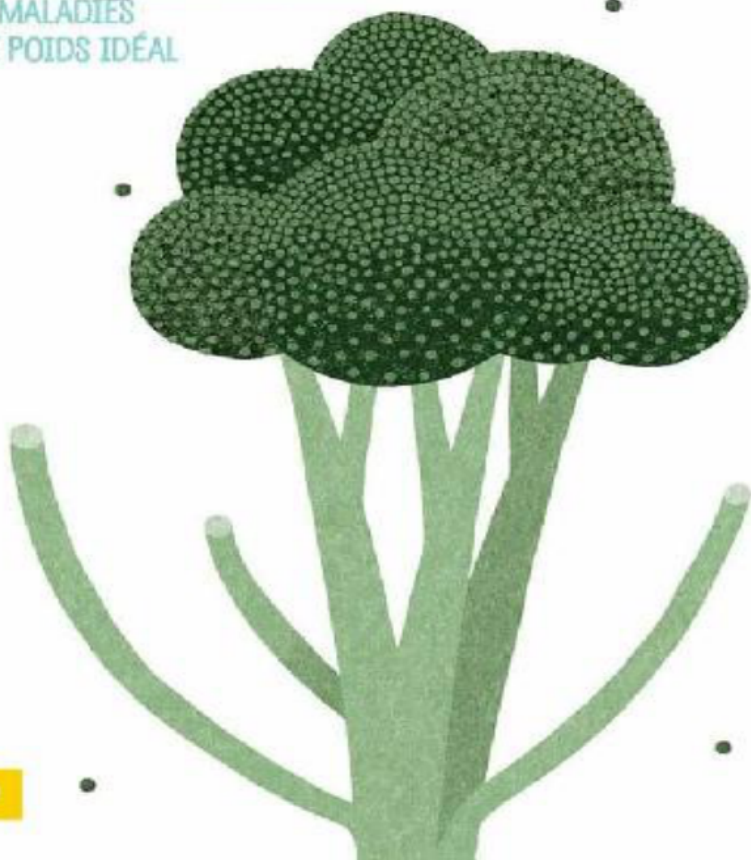
VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

Pr VALTER LONGO

LE RÉGIME DE LONGÉVITÉ

UNE NOUVELLE STRATÉGIE ALIMENTAIRE
POUR RÉGÉNÉRER ET RAJEUNIR L'ORGANISME,
COMBATTRE LES MALADIES
ET ATTEINDRE LE POIDS IDÉAL



ACTES SUD

LE RÉGIME DE LONGÉVITÉ

Ce que vous mangez peut-il déterminer la durée et la qualité de votre vie ? La réponse est oui. Mais un oui cliniquement prouvé. Près de trente années de recherche sur les liens entre la nutrition, les gènes, le vieillissement et les maladies ont permis au professeur Valter Longo d'élaborer une stratégie unique pour avancer dans l'âge en bonne santé. Comment ? En adoptant au quotidien son *régime de longévité* et en pratiquant trois à quatre fois par an une *Fasting-Mimicking Diet* (FMD) – une diète qui imite les effets du jeûne – cinq jours durant. Grâce à la FMD, vous tirerez tous les bénéfices du jeûne sans en subir les inconvénients (la faim, le manque d'énergie, les difficultés d'endormissement...).

Valter Longo a formulé le *régime de longévité* et la *Fasting-Mimicking Diet* après avoir mené, aux États-Unis et en Europe, de nombreuses études expérimentales aux résultats remarquables : la FMD active la production de cellules souches, régénère et rajeunit les cellules et les organes. Elle limite ainsi l'apparition de maladies (cardiovasculaires, neurodégénératives, inflammatoires, auto-immunes), mais aussi les risques de cancer, diabète, ou concourt à les enrayer, voire à les faire régresser. En résumé, elle réveille la capacité assoupie qu'a l'organisme de s'autosoigner et déclenche un "rajeunissement de l'intérieur".

Conséquences de cette stratégie combinée : une perte de poids et une réduction du tour de taille ; un allongement significatif de la durée de vie ; une prévention de la perte de masse musculaire et osseuse ; une protection contre les maladies. De quoi vivre sainement, longtemps et... pleinement !

Valter Longo dirige l'Institut de la longévité de l'université de Californie du Sud (Los Angeles) et le programme Oncologie & longévité à l'Institut Firc d'oncologie moléculaire (Ifom, Milan), qui compte parmi les meilleurs organismes de recherche européens sur le cancer. Il s'est fait internationalement connaître par ses travaux sur le jeûne, en montrant ses effets bénéfiques dans le traitement du cancer.



Photographie ci-contre : © Antonio Vallardi Editore
Illustration de couverture : © Ryo Takemasa

Avertissement

Cet ouvrage ne saurait se substituer aux conseils et recommandations des médecins. Il revient au lecteur de consulter un professionnel pour toute question relative à sa santé et de prêter une attention particulière à tout symptôme nécessitant un diagnostic médical. Ce livre ne doit en aucun cas être utilisé pour modifier de sa propre initiative la thérapie prescrite par le médecin. La responsabilité de l'auteur et de l'éditeur ne saurait être engagée si quelque personne ou groupe, considérant avoir agi sur la base des informations contenues dans ce volume, déclarait avoir subi des dommages de type corporel, moral, ou matériel.

Titre original :
La dieta della longevità
© Antonio Vallardi Editore, Milan, 2016

Édition française actualisée, 2017

© ACTES SUD, 2018
pour la présente édition
ISBN 978-2-330-10490-0

Valter Longo

LE RÉGIME DE LONGÉVITÉ

essai traduit de l'italien
par Yseult Pelloso

ACTES SUD

*À Angelina, ma mère, Carmelo, mon père,
Claudio et Patrizia, mon frère et ma sœur.
À ceux qui sont en quête de solutions,
de connaissance et d'espoir.*

AVANT-PROPOS

Les secrets de la longévité ont toujours fasciné. Quelle civilisation n'a pas mythifié l'éternelle jeunesse, la fontaine de vie et les cures de jouvence ? Je me souviens d'en avoir rêvé, adolescent, tout comme je rêvais d'être une rock star. J'étais sûr de devenir musicien professionnel mais, aussi grisante que soit une carrière de rocker, ma passion pour les mystères de la longévité et l'intuition qu'ils pouvaient révolutionner la médecine grandissaient. Dès ma deuxième année d'université, j'ai décidé de mettre la musique de côté, et je me suis consacré à la science afin d'étudier les processus du vieillissement. Trois décennies plus tard, si je joue encore de la guitare, je suis avant tout en charge de l'Institut de la longévité de l'université de Californie du Sud (USC), à Los Angeles, et du programme Oncologie & longévité de l'Institut Firc d'oncologie moléculaire (Ifom), à Milan, où j'associe études sur les centenaires, études épidémiologiques sur diverses populations, mais aussi recherches fondamentales et essais cliniques. Mon but : trouver le moyen d'aider les gens à profiter d'une longue vie.

Mais ce n'est pas seulement l'idée de vivre plus longtemps qui m'a inspiré ; c'est celle de vivre plus longtemps *en bonne santé*, celle de rester jeune et alerte passé l'âge convenu de l'espérance de vie. Dans cette perspective, mes laboratoires ont pendant des dizaines d'années étudié les organismes cellulaires, les animaux et les êtres humains, avec en ligne de mire l'optimisation de leurs fonctions – notamment leur faculté d'apprentissage et de mémorisation, leur condition physique – ainsi que la prévention et le traitement des maladies susceptibles de les atteindre, tout particulièrement le cancer, le diabète, les pathologies cardiovasculaires, auto-immunes ou neurodégénératives. Contrairement à l'idée qu'en vivant plus longtemps nous ne faisons que prolonger nos "années de maladie", nos données indiquent qu'en comprenant comment le corps humain fonctionne quand il est jeune nous pouvons continuer à être parfaitement "fonctionnels" après quatre-vingt-dix ou cent ans. Le meilleur moyen d'y parvenir est d'exploiter la capacité innée de notre corps à régénérer ses cellules et, au bout du compte, ses organes. Malheureusement, les régimes alimentaires actuels et la consommation effrénée de nourriture qui caractérise tellement de pays industrialisés neutralisent ces mécanismes, nous laissant prématurément vulnérables à la maladie et à la dégénérescence – et ce dès la trentaine ou la quarantaine. Mes trente années de recherche

m'ont cependant fait découvrir que ces mécanismes peuvent être réactivés assez facilement. La difficulté a été de trouver un procédé sûr et que tout un chacun pouvait mettre en œuvre.

Mais revenons un peu en arrière. J'avais seize ans quand je quittai Gênes pour rejoindre l'Amérique. Je suis né dans cette ville et j'y ai grandi, tout en passant mes étés en Calabre, la région qui dessine la pointe de la botte italienne et dont mes parents sont originaires. Mes désirs de célébrité et de fortune en bandoulière, je suis parti vivre à Chicago auprès d'une de mes tantes, pour y poursuivre mes études de musique. J'y ai découvert sa formidable scène musicale et quelques-uns des plus beaux blues du pays... en même temps que le régime alimentaire des Américains. Les cuisines des deux régions d'Italie qui m'avaient vu grandir étant parmi les plus saines du monde, je fus éberlué par les portions gigantesques de nourriture, les quantités de viande et de fromage servies à presque tous les repas, et par la mise à disposition permanente de casse-croûte et de boissons sucrées. L'autre surprise fut de m'apercevoir qu'à Chicago, les membres de ma famille souffraient de diabète, de maladies cardiaques et d'autres maux que personne, parmi les miens, ne développait en Italie. À l'époque, je n'y pensais guère, mais plus tard cette réalité m'a incité et aidé à consolider mes hypothèses sur l'alimentation, les maladies et la longévité.

Quelques années plus tard, alors que j'entrais à l'université du Texas du Nord pour parfaire mon éducation musicale, ma fascination pour le vieillissement a pris le dessus. Tous mes amis, ceux proches de la trentaine ou ceux qui l'avaient dépassée, se plaignaient de vieillir. Toutefois, autre chose m'obnubilait, qui n'attendait qu'une occasion pour me pousser dans une nouvelle direction. Peut-être était-ce lié à la mort de mon grand-père – car j'étais alors à son chevet. Quoi qu'il en soit, j'ai su dès ma deuxième année d'université que je souhaitais comprendre ce qui permet de rester jeune et consacrer ma vie à cette recherche. J'ai donc rejoint le département de biochimie et me suis mis à étudier le vieillissement. Quatre ans plus tard, j'intégrais l'un des meilleurs programmes de biologie du vieillissement, l'école doctorale (PhD) de pathologie de l'université de Californie à Los Angeles (UCLA), ainsi que le laboratoire de Roy Walford. On connaît la suite.

Depuis plus de trente ans, je poursuis des recherches sur la longévité *en bonne santé*, et j'étudie les liens entre la nutrition et les gènes qui régulent la protection des cellules et leur régénération. *Le Régime de longévité* fait le bilan de ce que j'ai appris et propose un programme simple que chacun peut suivre au quotidien : un régime nutritionnel qu'il convient d'interrompre deux à douze fois par an (selon votre état de santé) pour pratiquer une diète que j'ai mise au point et qui imite

les effets du jeûne tout en préservant de la faim : la *Fasting-Mimicking Diet* (FMD). J'ai découvert qu'en combinant ces deux phases on peut protéger, régénérer et rajeunir le corps, et, au bout du compte, se maintenir plus longtemps jeunes et en bonne santé. Ce programme peut être adopté aussi bien par des personnes relativement jeunes qui souhaiteraient retarder leur vieillissement et se prémunir des maladies que par des personnes plus âgées qui aimeraient retrouver une meilleure condition physique. Dans des études cliniques de courte durée, il a été démontré que la FMD stimule la perte de graisse abdominale tout en préservant la masse musculaire et osseuse. Ces bienfaits sont obtenus en déclenchant la remarquable capacité du corps humain à activer ses cellules souches et à régénérer certaines parties des cellules, des systèmes (immunitaire, nerveux, digestif, etc.) et des organes. Il en résulte une réduction des facteurs de risque pour de nombreuses maladies. Dans les chapitres qui suivent, je commencerai par expliquer pourquoi cela marche, puis j'indiquerai comment. Je montrerai également dans quelle mesure nous avons tiré avantage de l'expertise scientifique et de la pratique clinique pour forger des recommandations sûres et facilement mises en œuvre, qui n'impliquent pas de changement alimentaire radical. Nos solutions diététiques sont aujourd'hui préconisées par des milliers de médecins aux États-Unis, en Europe et en Asie.

Ce qui distingue cet ouvrage des autres livres de régime et de bien-être, c'est notamment qu'il repose sur une solide base multidisciplinaire. Lorsqu'il s'agit de santé et en particulier d'alimentation, on se heurte trop souvent à des modes passagères et à des théories bâties sur le sable, vite remplacées par de nouvelles découvertes qui s'empressent à leur tour de diaboliser ou d'exalter tel ou tel aliment. C'est pourquoi j'ai voulu élaborer une méthodologie conférant à mon programme la meilleure assise scientifique possible : "les cinq piliers de la longévité". Cinq piliers qui se réfèrent à cinq disciplines scientifiques pour fonder la validité de mes recommandations : 1. La recherche fondamentale en biogérontologie/"juventologie" (un néologisme que j'expliquerai au chapitre II). 2. La recherche épidémiologique. 3. Les essais cliniques. 4. L'étude des centenaires. 5. La compréhension des systèmes complexes (où nous verrons en particulier ce que le fonctionnement des voitures ou des avions peut nous apprendre). Non seulement ces piliers garantissent l'efficacité de mon programme, mais ils réduisent aussi au minimum la probabilité qu'un ensemble d'études ne viennent un jour en contredire la pertinence. Mes trente années de recherche et ce que les travaux de nombreux scientifiques m'ont enseigné dans ces différentes disciplines m'ont permis d'élaborer une stratégie nutritionnelle que je crois assez solide pour que vous puissiez la suivre

vosre vie durant.

Ma quête des secrets de la longévité *en bonne santé* m'a amené à parcourir le monde, de Los Angeles aux Andes du sud de l' quateur, du Japon (Okinawa)   la Russie, des Pays-Bas au sud de l'Allemagne, pour revenir enfin chez moi, en Italie. Ce que petit j'ignorais, c'est que ma Ligurie natale compte l'un des plus hauts pourcentages au monde de personnes âgées de plus de 65 ans (28,3 % selon l'Institut national italien de la statistique en 2016), et ma Calabre estivale l'une des plus grandes proportions de centenaires. Surprenante coïncidence, qui est venue confirmer et récompenser un travail de longue haleine, en me donnant le privil ge non seulement de poursuivre mes recherches sur les lieux mêmes de mon enfance, mais aussi de pouvoir revoir cette partie du monde à travers les yeux de gens qui ont vécu là-bas, en bonne santé, des vies longues, pleines et entières. Inspiré par mes amis qui, en Italie ou ailleurs, ont été des modèles de longévité heureuse, ce livre s'adresse à tous ceux qui aspirent à bien vieillir et à vivre longtemps.

  propos de la fondation Creates Cure et de la *Fasting-Mimicking Diet ProLon*

  une époque où l'obtention de fonds pour la recherche devient toujours plus difficile, et où maigres sont les crédits destinés à des idées nouvelles et différentes, il me tient à cœur de dire que le produit des ventes de cet ouvrage sera entièrement reversé à Create Cures (www.createcures.org), la fondation à but non lucratif que j'ai créée après avoir constaté dans quelle situation désemparée se trouve la majorité des personnes atteintes de maladies à un stade avancé.

Chaque jour je reçois des courriels de patients atteints de cancer, de maladies auto-immunes, métaboliques, ou neurodégénératives ; tous me demandent ce qu'il leur est possible d'entreprendre en dehors des traitements conventionnels qui leur sont administrés. La plupart du temps, personne ne leur vient en aide, et ils se mettent à chercher des solutions sur Internet. Mais ces solutions sont souvent fondées sur des essais cliniques ou en laboratoires très insuffisants, quand ils ne sont pas inexistants.

J'ai toujours été surpris de constater que la recherche se fixe le plus souvent des objectifs de résultats thérapeutiques à vingt ou trente ans. Je suis bien entendu un ardent défenseur de la recherche fondamentale et je souligne souvent qu'aucune de nos découvertes n'e t été possible sans elle. Cependant, après avoir reçu maintes requêtes de patients atteints de maladies à un stade avancé, j'ai décidé de leur consacrer au moins la moitié de mon temps. Tous ceux qui se

sont adressés à moi étaient conscients qu'une thérapie alternative pouvait être un échec, mais aucun ne se résignait aux seuls traitements conventionnels : les patients veulent qu'on leur donne accès à une autre manière de se soigner, qu'on leur propose une approche intégrative fiable.

Hélas, il est difficile pour les médecins de s'écarter des traitements standards, du fait des protocoles thérapeutiques, de la peur des actions en justice, du manque de temps et de la complexité des problèmes. Après avoir passé la majeure partie de mon temps avec des cliniciens, à travailler d'abord sur le cancer puis sur d'autres maladies, j'ai compris ce dont ils ont besoin : que nous, chercheurs, leur apportions des stratégies qui fassent la différence pour les patients ; ils veulent voir les résultats des études expérimentales sur les animaux et ceux des essais cliniques sur l'homme pour se convaincre du bien-fondé et de l'efficacité d'une thérapie alternative ou intégrative par rapport aux thérapies conventionnelles.

La mission de la fondation Create Cures est de venir en aide à ceux qui ont épuisé ces options-là. Elle mettra à la disposition du public des informations fiables et financera les recherches de plusieurs équipes, dont la mienne : des recherches capables d'ouvrir de nouvelles voies, de déboucher rapidement sur d'autres traitements, peu coûteux et efficaces, ou de perfectionner les thérapies existantes. Le but n'est pas de minimiser le rôle des médecins mais, au contraire, de le renforcer, en leur fournissant des données scientifiques solides sur l'action des thérapies intégratives, même si elles n'ont pas encore reçu l'approbation du ministère de la Santé : "thérapies à l'efficacité prouvée".

Aussi ai-je l'espoir que vous, lecteurs, ayez envie d'offrir à votre entourage ce livre, si vous le jugez susceptible d'aider ceux qui le liront. Vous nous donneriez, ainsi qu'à d'autres, la possibilité de poursuivre des recherches intégratives sur le vieillissement, le cancer, la maladie d'Alzheimer, les maladies cardiovasculaires, la sclérose en plaques, la maladie de Crohn et la colite, les diabètes de type 1 et 2, etc. Chacune de ces pathologies a fait l'objet de recherches fondamentales de notre part – nous avons commencé à réaliser et parfois même achevé les premiers essais cliniques, qui sont déjà très concluants.

Nous nous engageons désormais à transformer aussi vite que possible la recherche fondamentale en thérapies préventives et curatives de pointe, grâce à une méthode d'évaluation la plus riche et créative qui soit. Nous collaborons pour ce faire avec certains des hôpitaux et instituts de recherche les plus qualifiés (la faculté de médecine de l'université Harvard à Boston, la Mayo Clinic à Rochester, l'hôpital universitaire de la Charité à Berlin, le centre

hospitalo-universitaire de Leyde, etc.) et menons des expérimentations au centre hospitalo-universitaire Keck de l'université de Californie du Sud-Los Angeles (USC), l'un des plus grands et compétents des États-Unis.

La décision d'adopter la *Fasting-Mimicking Diet* (FMD) pour prévenir et soigner certaines maladies, notamment le diabète, est du ressort des différents ministères de la Santé, et de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis. Nous avons entamé des échanges avec la FDA en vue d'obtenir son homologation.

En réponse aux nombreuses lettres de patients que j'ai reçues où l'on me demandait de façon récurrente, à propos de l'association jeûne ou diète faible en calories et thérapie oncologique : "Que puis-je manger pendant le jeûne ?", j'ai fondé la société L-Nutra (www.l-nutra.com) qui s'attache à développer, en partie avec l'appui et les subventions de l'Institut national du cancer américain, des repas *Fasting-Mimicking Diets* cliniquement testés. Initialement formulés pour des patients atteints de cancer (sous le nom de Chemolieve), ils l'ont ensuite été pour tous (sous le nom de ProLon).

Chemolieve est actuellement soumis à des essais cliniques au centre de cancérologie Norris de l'USC, à la Mayo Clinic, au centre médico-universitaire de Leyde et à l'hôpital San Martino de l'université de Gênes. Dix autres hôpitaux en Europe et aux États-Unis se sont engagés à tester cliniquement Chemolieve dès que les financements seront disponibles. ProLon, la formulation de la FMD destinée à tous, a été soumise à des essais cliniques et est disponible sur Internet.

Aux patients qui me demandent s'il est nécessaire d'acheter ce produit et de l'utiliser sous supervision médicale, je rappelle toujours que la moitié de mon programme, le régime (quotidien) de longévité, dont on trouve les ingrédients dans n'importe quel supermarché, ne requiert aucune supervision ni produit spécialement formulé. Le régime de longévité concourt à prévenir et traiter de nombreuses maladies, et tend à réduire la fréquence des FMD. Cela dit, après des années d'expérience de la FMD – avec et sans produits spécialement formulés, avec et sans supervision médicale –, j'en arrive à la conclusion qu'il est préférable d'utiliser le produit cliniquement testé et de le faire sous surveillance médicale – afin de garantir une efficacité et une sûreté maximales. Même si l'innocuité des ingrédients a été établie, le jeûne et la FMD ont de puissants effets contre le vieillissement et les maladies, mais sont susceptibles d'entraîner des effets secondaires, parfois graves. La version ProLon permettra à la plupart des gens de suivre une FMD chez soi. Si vous êtes en bonne santé et souhaitez entreprendre une FMD pour la première fois, je vous recommande de passer d'abord une visite médicale. Si vous êtes atteint d'une pathologie, l'approbation de votre médecin est

indispensable.

J'ai fondé L-Nutra pour que le jeûne soit sans risque, praticable par tout un chacun et dans le monde entier, et j'ai rendu publique mon intention de faire don de la totalité de mes parts à la fondation Create Cures. L-Nutra ne me verse aucun salaire et ne me confie aucune consultation ; je reçois uniquement un remboursement annuel des quelques frais que j'ai engagés. Bien que je ne sois pas le décisionnaire, je m'engage à garantir que les produits L-Nutra soient accessibles au plus grand nombre, bientôt à tout le monde, et qu'ils puissent être un jour gratuits.

I

LA FONTAINE DE CARUSO

Retour à Molochio

En remontant de l'extrémité méridionale de la Calabre vers le nord, on arrive en une heure de voiture à Gioia Tauro, dans l'une des régions les plus pauvres, mais aussi les plus belles et préservées d'Europe. De là, on roule vers la montagne pendant une trentaine de kilomètres jusqu'au village de Molochio, nom qui dérive probablement du grec *molokhē*, signifiant "mauve", une plante médicinale qui porte le nom de sa couleur. Sur la place principale se dresse une fontaine à laquelle on peut boire une eau glaciale qui provient directement des montagnes de l'Aspromonte, au-dessus du village (cf. p. 25).

En 1972, âgé de 5 ans, j'ai passé six mois à Molochio avec ma mère Angelina, revenue dans son village pour soigner son père qui était tombé gravement malade. Je me souviens qu'un jour, alors que tous l'interpellaient pour savoir s'il était encore vivant, je suis entré dans sa chambre et j'ai dit : "Ne voyez-vous pas qu'il est mort ?". Il s'en était allé des suites d'une inflammation sans gravité particulière, donc curable, mais qui avait été hélas négligée pendant des années. J'aimais profondément mon grand-père et j'étais affreusement triste, mais j'avais décidé de prendre en charge la situation, de ne pas pleurer et de faire savoir à tous que mon grand-père Alfonso était mort.

Ce n'est que quinze ans plus tard que j'ai compris combien profonde était la trace laissée par cet événement, au point de susciter en moi le désir passionné d'aider les autres à vivre le plus longtemps et le plus sainement possible.

À une centaine de mètres de la maison de mon grand-père vivait un homme, Salvatore Caruso, qui avait plus ou moins le même âge que lui et m'avait vu grandir. Quarante ans plus tard, nous apparaissions ensemble, Salvatore et moi, dans un numéro de la revue *Cell Metabolism* qui publiait les découvertes de mon équipe¹, selon lesquels une alimentation à faible teneur en protéines, semblable à celle des

centenaires de Molochio, est associée à une diminution du risque de cancer et à une augmentation de l'espérance de vie. Sur la couverture, Salvatore apparaît sur fond d'oliviers calabrais de la variété *ottobratica*. Même notre président d'alors, Barack Obama, a pu découvrir Salvatore et son alimentation *low protein*, car cette photographie a été reprise par le *Washington Post* et les médias du monde entier.

Quarante-deux ans après la mort de mon grand-père, Salvatore était l'homme le plus âgé d'Italie et l'un des quatre supercentenaires qui font du village natal de mes parents et de mes grands-parents l'un des lieux où le nombre de centenaires est le plus élevé au monde (4 centenaires pour 2 000 habitants, soit le triple de celui d'Okinawa, considérée comme la région qui en compte le plus au monde). Salvatore Caruso, mort en 2010 à 110 ans, avait commencé à boire à la fontaine de la place de Molochio à l'âge de 5 ans, en 1905. Vu l'exceptionnelle longévité de l'homme le plus âgé d'Italie, j'ai toujours considéré cette fontaine comme une fontaine de jouvence à laquelle chacun de nous pourrait puiser. Le manque d'informations correctes et de traitements adaptés a probablement privé mon grand-père de plusieurs décennies d'existence – et ma mère et le reste de la famille de sa présence. Cette pensée m'a toujours attristé.



1.1. La fontaine de la place de Molochio.

Dans un documentaire consacré à mes recherches en Équateur et en Calabre, *Secrets de longévité* (Arte, 2013), Sylvie Gilman et Thierry de Lestrade me décrivent comme le jeune homme qui, tel l'alchimiste de Paulo Coelho, est parti d'un petit village européen, a parcouru le monde à la recherche de la fontaine de jouvence, et a fini par la trouver justement dans le petit village où ses deux parents sont nés et où, enfant, il passait ses vacances d'été.

De la tradition à la science

Qu'il s'agisse de chance ou de destinée, les rapports entre nutrition et santé ont toujours occupé une place étonnante dans ma vie : je suis passé du régime alimentaire hautement sain de Molochio à celui

relativement sain de la Ligurie, où j'ai grandi, en poursuivant par celui, néfaste, de Chicago et Dallas, pour revenir enfin à l'alimentation saine du temple de la nutrition pour la longévité qu'est Los Angeles. Ce périple et les régimes que j'ai adoptés, qui vont du meilleur au pire, ont été déterminants pour la formulation de mes hypothèses sur les rapports entre nourriture, maladies et longévité. Ils m'ont aussi vite fait comprendre que, pour vivre longtemps et en bonne santé, nous devons apprendre aussi bien des populations à grande longévité que de la science, notamment des recherches épidémiologiques et cliniques.

Dans les années 1970, quand nous passions nos étés à Molochio, mon frère Claudio, ma sœur Patrizia et moi allions chaque matin, à tour de rôle, chercher le pain qui sortait tout juste du four du boulanger. C'est le meilleur pain que j'aie jamais mangé, à la farine de blé complet, une farine presque noire. Année après année, il est devenu toujours plus blanc et aujourd'hui, hélas !, il diffère peu du pain qu'on trouve partout ailleurs.

Un jour sur deux au moins, au déjeuner ou au dîner, nous mangions de la *pasta e vaianeia*, une petite portion de pâtes accompagnée d'une grande quantité de légumes, en particulier des haricots verts. Autre plat fréquent, le *stoccafisso*, du filet de morue séchée à l'air libre accompagné de légumes. Il y avait aussi les olives noires, l'huile d'olive et de grandes quantités de tomates, de concombres et de poivrons verts. Le dimanche, le plat principal était constitué de *maccheroni* maison à la sauce tomate et de boulettes de viande, si, si, mais pas plus de deux par personne. Nous buvions l'eau de source des montagnes alentour, du vin de production locale, du thé, du café et du lait d'amande. Au petit-déjeuner, c'était lait de chèvre ou de vache et, en dehors des repas, nous avions rarement le droit de manger autre chose que des cacahuètes, des amandes, des noisettes et des noix, du raisin sec ou frais et des épis de maïs grillés. Nous dînions le plus souvent à huit heures du soir et ne mangions plus rien jusqu'au lendemain matin.

Les gâteaux qui accompagnaient les célébrations religieuses étaient faits de fruits secs ou à coque, et aux glaces nous préférions la *granita* que nous allions déguster à Taurianova, à 9 kilomètres de notre village. C'était une *granita* à la fraise, à base de fruits frais, et qui reste le meilleur dessert que je connaisse, même s'il contient beaucoup de sucre.

À l'image de leur pain, la nourriture des habitants de Molochio a drastiquement changé. Les haricots verts ont été remplacés par des quantités de pâtes et de viande toujours plus importantes, les olives et les fruits secs par des sucreries, et l'eau et le lait d'amande par des boissons riches en fructose. On trouve encore la plupart des plats

d'autrefois, mais les gens ont adopté un style alimentaire plus nord-européen, qui comporte de plus grandes quantités de fromage, de viande et de sucres simples. Quand nous étions enfants, tout le monde se déplaçait à pied dans Molochio. On n'utilisait la voiture que pour se rendre dans d'autres villes ou villages. De nos jours, l'habitude de marcher s'est perdue, et si l'on vous voit à pied sur la route entre le monastère et le centre du village (à peine 800 mètres), il est probable qu'une voiture s'arrête et que son conducteur vous propose de vous emmener. Une même évolution s'est produite aux États-Unis, qu'il s'agisse de nourriture ou d'activité physique, mais beaucoup plus tôt : quand je me suis installé là-bas, en 1984, ce mode de vie était déjà fort répandu.

De la cuisine ligure à la *Chicago-style Pizza*

À 12 ans, je m'enfermais dans ma chambre, mettais le volume de l'amplificateur à fond et jouais sur les disques des Dire Straits, de Jimi Hendrix et des Pink Floyd, tout en rêvant de partir pour l'Amérique et de devenir une rock star. Un rêve qui devint bientôt réalité, pour la plus grande joie de nos voisins, quand en 1984 je quittai Gênes pour Chicago. Là-bas, j'allais rencontrer les meilleurs musiciens de blues et adopter un style alimentaire parmi les pires qui soient. La nourriture que nous consommions à Gênes était encore très saine, même si elle n'égalait pas celle de Molochio. Contrairement à d'autres régions italiennes célèbres pour la viande (Toscane) ou pour la richesse et l'onctuosité des condiments (Latium et Émilie-Romagne), la Ligurie, de même que la Calabre, a conservé une cuisine à base de glucides et de légumes : ses plats traditionnels sont le minestrone, les *trofie* au pesto ou la *farinata*, à base de farine de pois chiches et d'huile d'olive. Selon la légende, la *farinata* a été inventée durant une tempête, quand à bord d'un navire de la puissante république maritime génoise, qui transportait des prisonniers pisans, la farine de pois chiches s'est échappée des sacs de toile qui la contenaient et mélangée à de l'eau de mer. (À l'époque, Gênes et Pise se disputaient la domination de la Méditerranée ; elles s'assiégeaient et se conquéraient l'une l'autre à tour de rôle.) Les Génois récupérèrent alors la pâte ainsi formée, la firent sécher au soleil et l'appelèrent "l'or de Pise", pour moquer les Pisans vaincus.

Les gâteaux les plus connus en Ligurie sont les biscuits du Lagaccio (un quartier de Gênes), dont la première description date de 1593 – on les prépare avec de la farine Manitoba et une petite quantité de sucre. Traditionnellement grands, très légers, ils sont parmi les gâteaux les moins caloriques qui soient (moins de 70 calories par pièce). À Gênes,

on mange aussi du poisson – anchois, cabillaud, moules – plusieurs fois par semaine. Avec les pois chiches et l’huile d’olive, le poisson joue un rôle important dans le régime de longévité.

Quand je suis arrivé dans le quartier Little Italy de la petite ville de Melrose Park, dans la banlieue de Chicago, j’ai découvert ce que je considère comme le “régime à infarctus”. J’avais 16 ans et pour tout bagage une guitare électrique qui dépassait de mon sac et un amplificateur portable. Mon anglais était tellement pauvre que mon passeport fut barré d’un coup de tampon indiquant “*No English*”.

À Chicago, la scène musicale était sensationnelle, mais le climat beaucoup trop froid ! Après quelques mois de cours de guitare avec Stewart Pierce, un célèbre musicien de be-bop, je me sentis prêt à faire mes débuts. Les week-ends, je m’échappais de la maison de ma tante, qui m’hébergeait, et prenais la ligne L du métro aérien pour rejoindre le centre-ville, en particulier les bars et les clubs de la Rush Street, où je demandais aux musiciens si je pouvais jouer avec eux. Le plus souvent ils acceptaient, et je finissais par jouer toute la nuit et ne rentrais à la maison que le lendemain matin. Ma tante m’attendait, très fâchée.

À cette époque, je ne savais rien des aliments ni du vieillissement, mais je commençais à penser que quelque chose ne tournait pas rond dans la manière dont on se nourrissait à *Windy City*, car beaucoup de membres de ma famille, Calabrais à 100 %, mouraient de pathologies cardiovasculaires, peu fréquentes en Italie du Sud et absentes dans ma famille élargie. Bacon, saucisses et œufs au petit-déjeuner ; pâtes et pain à volonté, plus différents types de viande presque tous les jours, souvent deux fois par jour, et très peu de poisson. À cela s’ajoutaient de grandes quantités de fromage et de lait, et des pâtisseries riches en sucres et en graisses. À la maison comme à l’école, beaucoup d’aliments étaient frits. Les boissons gazeuses, mais aussi les jus de fruits, avaient une haute teneur en fructose. La “Chicago-style Pizza” contenait plus de fromage que de pâte... Pas étonnant que la majorité de la population dès 30 ans fût obèse ou en surpoids. Après avoir vécu trois ans à Chicago et mangé ce que tout un chacun mangeait, je ne devins pas obèse mais j’atteignis la taille de 1,88 m, soit vingt centimètres de plus que mon père et dix de plus que mon frère. Pas étonnant non plus. Car ce type d’alimentation est riche en protéines et en hormones stéroïdiennes.

Le régime de l’armée américaine

Après trois ans de “régime Chicago”, je n’imaginais pas pouvoir manger davantage ni prendre plus de poids. N’étant pas citoyen

américain, je ne pouvais bénéficier d'aucune bourse. Je dus donc trouver une solution pour financer mes études. M'enrôler dans l'armée était la seule possibilité que j'avais pour payer mes frais de scolarité. Quand j'arrivai, à 19 ans, au camp d'entraînement de Fort Knox (Kentucky), je pensai "ce ne doit pas être si dur que ça : tous ces films et ces histoires sur l'armée américaine doivent être exagérés, l'instruction sera raisonnablement rude". Ce fut tout le contraire. Je fus incorporé à un bataillon de tankistes qui s'entraînaient avec des marines et en tiraient fierté. Nous ne dormions que trois ou quatre heures par nuit, faisions sans cesse des pompes et autres exercices, et mangions énormément. Tout cela, couplé à un certain nombre d'expériences à la limite de la résistance humaine, et mes deux étés à Fort Knox – passés à faire des choses que je n'aurais jamais imaginé pouvoir faire – furent l'une des périodes les plus difficiles mais aussi les plus fructueuses de ma vie. Au pacifiste que je suis devenu, passionné de musique et de sciences, la formation militaire a fourni les instruments nécessaires pour apprendre à accomplir des tâches sans perdre de temps, toujours au meilleur niveau, en réduisant au minimum les erreurs ou en les éliminant totalement. Nous devions donner le meilleur de nous-mêmes, voire l'impossible, toujours. Si l'on était capable de faire cinquante pompes, on nous en imposait le double, si l'on courait 3,2 kilomètres en douze minutes, on nous hurlait de courir la même distance en dix minutes. Et j'ai fini par y arriver !

Mais venons-en à la nourriture de l'armée. Naturellement, la viande et les glucides constituaient la base de l'alimentation. Le cola et les autres boissons gazeuses n'étaient autorisés que si l'on avait atteint les deux cents points en combinant course, pompes et abdominaux, soit une série de soixante-dix pompes et une de soixante abdominaux en moins de deux minutes chacune, plus 3,2 kilomètres en moins de dix minutes et trente secondes. J'y parvins à quelques reprises. C'est probablement dans ces circonstances que je fus pour la première fois confronté à ce qui est devenu un concept, la dépendance alimentaire. En effet, boire ce mélange d'acide phosphorique, de caramel et de sucre était devenu pour nous la chose la plus importante qui soit, et les rares qui parvenaient à atteindre l'objectif des deux cents points excitaient notre envie.

Le régime de l'armée, associé à des exercices physiques exténuants, me fit prendre du poids et gagner de la masse musculaire, du moins le pensais-je. Nos études les plus récentes montrent que la force musculaire ne correspond pas nécessairement à la dimension des muscles. Elles montrent aussi que suivre des régimes alimentaires à faible teneur en protéines et en sucres, en alternance avec des périodes d'apport protéique normal, peut donner de meilleurs résultats sur la

régénération des cellules musculaires et améliorer l'état de santé. Preuve en est : trente ans plus tard, je fais le même nombre de pompes et d'abdominaux que lorsque j'avais 19 ans et que j'étais au sommet de ma forme physique.

Cette anecdote trouve une confirmation dans les résultats de nos études sur la souris – son organisme présente maintes similitudes avec celui de l'homme : l'adoption périodique d'une alimentation à faible teneur en protéines augmente la coordination motrice et vraisemblablement la force musculaire. Quand j'étais à l'armée, mon meilleur score était de cinquante-soixante pompes et cinquante-cinq-soixante abdominaux ; nous étions contrôlés chaque semaine, je savais donc exactement de quoi j'étais capable. Dans les dix années qui ont suivi, avec le régime Chicago, mes capacités physiques ont chuté drastiquement, pour remonter après que j'ai adopté le régime de longévité.

A priori, c'est le genre d'anecdote qu'on ne doit pas prendre trop au sérieux, pourtant, elle fut le point de départ de certaines hypothèses que j'allais soumettre à des expérimentations dans mon laboratoire et à l'institut, en cherchant à expliquer pourquoi certains régimes alimentaires peuvent améliorer la santé sans avoir de conséquences négatives sur la masse et la puissance musculaires.

S'ouvrait alors l'époque des "nutritechnologies" (science des constituants alimentaires), que nous avons contribué à créer : la nourriture n'est plus considérée comme un assemblage mal compris d'éléments nutritifs mais un ensemble complexe de milliers de molécules qui, pour certaines, ont une action comparable à celle des médicaments.

En phase avec l'évolution

Une fois achevée mon instruction dans l'armée, j'eus comme objectif Denton, au nord de Dallas (Texas), plus précisément l'université du Texas du Nord (UNT), qui abrite l'un des plus prestigieux départements de jazz. Cette petite ville au milieu de nulle part avait étrangement attiré quelques-uns des plus grands musiciens de jazz des États-Unis, notamment le pianiste Dan Haerle et le guitariste Jack Petersen, qui allaient devenir mes professeurs. Le programme était écrasant : étudier et pratiquer seize heures par jour, sept jours sur sept, au moins la première année.

Si l'on est entraîné depuis l'enfance à écouter des accords et à les distinguer, la capacité qu'on a de reconnaître des fréquences et des intervalles n'est pas très différente de celle qu'un enfant acquiert en identifiant les mots qu'on lui dit et en les comprenant. Mais ni ma

mère ni mon père n'avaient jamais joué d'instrument de musique, et j'étais complètement perdu. Il n'y avait aucun livre capable de m'apprendre à reconnaître des fréquences, aussi dus-je apprendre de nouveau à écouter et, cette fois, à écrire dans une langue qui jusque-là n'avait été pour moi qu'une langue de "sons" : la langue des mélodies et des harmonies ou, comme ils l'appelaient, l'"harmonie élémentaire".

Le rôle du chercheur est d'observer, mais ses observations peuvent s'évanouir rapidement s'il ne les comprend pas ou s'il ne parvient pas à transformer ce qu'il comprend en données numériques ou en hypothèses : ce qui est extrêmement difficile si l'on ne maîtrise pas la langue. L'étude de la musique s'est révélée essentielle pour nombre de mes découvertes sur les causes du vieillissement et sur la relation entre vieillissement et alimentation. À l'époque où j'ai commencé mes recherches, nous observions les organismes vieillir et nous avons eu l'intuition que les gènes devaient jouer un rôle dans ce processus ; je n'avais pourtant pas la moindre idée de la manière de traduire mes observations en termes génétiques et moléculaires quantifiables. Quelles étaient les harmonies et les mélodies de la vie et de la mort ? Comment les déchiffrer de manière à pouvoir les transcrire et à modifier ainsi ce processus si complexe ?

L'une des analogies que j'utilise le plus volontiers quand on me demande si je pense que les antioxydants (vitamines C, E, etc.) peuvent prolonger l'espérance de vie est la suivante : chercher à accroître la longévité en augmentant la prise de vitamine C serait comme vouloir améliorer une des plus belles symphonies jamais écrites en augmentant le nombre de violoncelles de l'orchestre. Le violoncelle est un instrument merveilleux, ses sonorités sont parmi les plus riches, mais pour embellir une symphonie de Mozart, il faudrait être plus doué que lui... Une vie humaine en bonne santé est un processus beaucoup plus complexe qu'une symphonie de Mozart : il a fallu des milliards d'années d'évolution pour atteindre sa quasi-perfection. Vous ne l'améliorerez pas, ni ne l'augmenterez en buvant plus de jus d'orange.

Pendant mes études musicales, on nous demandait aussi d'être en mesure de jouer quelque chose d'entièrement original, au moins sur le plan de l'interprétation ou de l'arrangement. Ce qui revenait à composer quelque chose de nouveau ou à improviser autour d'un thème connu. Dans les deux cas, l'important pour le musicien est de comprendre parfaitement ce qu'il joue ou ce qu'il entend, afin de répondre en harmonie à ce qui se joue et à ce qui va suivre. Transposé dans le domaine scientifique, ce type d'exercice demande au chercheur d'être toujours en quête de nouveau et de surprise, mais ce quelque chose doit être solidement fondé afin d'obtenir la

considération et le soutien des pairs – loin des dernières découvertes à la mode qui remplissent les pages des revues spécialisées mais dont personne ne se souvient un an après.

Quel rapport avec la santé, me direz-vous ? Tout. Car si nous n'avions pas été capables de changer notre façon de penser ni d'ouvrir nos esprits à de nouvelles possibilités ou idées, nous n'aurions pas pu découvrir les nombreux instruments de diagnostic et de soin qui ont façonné la médecine d'aujourd'hui – découvertes qui vont de la pénicilline, par Alexander Fleming, à la structure de l'ADN, par James Watson, Francis Crick et quelques autres.

Mais il y a une autre raison pour laquelle j'ai évoqué mon expérience texane : c'est là-bas que j'ai commencé à étudier le vieillissement. Un jour que j'étais en deuxième année, le responsable de l'orientation me demanda quand je comptais m'inscrire au cours de didactique musicale prévu dans le cursus d'études et durant lequel je devais diriger une fanfare. Diriger une fanfare ? Une fanfare ! Jamais, pensai-je. J'étais un musicien de rock et personne ne pouvait me contraindre à revêtir l'un de ces stupides uniformes pour diriger un tas de gens qui marchaient et dansaient en sachant plus ou moins bien jouer de leur instrument. Ou alors dans une prochaine vie !

C'est alors que je me suis demandé ce que je voulais vraiment faire dans celle-ci. Pour la première fois. Et après quelques jours de déambulation dans les rues de Denver, ma décision était prise : je voulais étudier le vieillissement. Parmi mes connaissances, tous ceux qui avaient plus de trente ans avaient peur de vieillir et, dans la majorité des cas, les maladies graves n'étaient pas diagnostiquées avant l'âge de quarante ans. Ce sujet était fascinant car il conjoignait deux défis : d'une part, la mission quasi impossible de comprendre les causes du vieillissement et de la mort ; de l'autre, celui d'intervenir dans le processus de vieillissement afin de retarder et peut-être même de prévenir nombre de maladies courantes. Tout cela germait dans mon esprit. Ce qui m'intéressait n'était pas tant de comprendre pourquoi les personnes vieillissent mais comment préserver la jeunesse d'un organisme le plus longtemps possible. Pourquoi la jeunesse d'une souris dure un an et celle d'un être humain quarante ? Était-il possible de rester jeunes pendant quatre-vingts ans ?

Mais alors quelle discipline devais-je donc choisir pour étudier le vieillissement ? Ce fut la biochimie du vieillissement dans le département de biochimie. Lors de notre entretien, le docteur Norton, titulaire de la chaire en question, me dit : "En résumé, tu étudies le jazz, tu n'as jamais suivi un cours de biologie, mais tu veux passer en biochimie pour étudier le vieillissement ? Tu es fou, et je parie que tu ne tiendras pas un semestre entier." Ces paroles m'avaient un peu inquiété. Je venais d'une famille où mon père, policier, et ma mère,

femme au foyer, avaient seulement le brevet en poche. Aussi étudier la biochimie à l'université du Texas du Nord (UNT) me semblait une entreprise presque impossible.

Je craignais de ne pas y parvenir, mais ce sentiment d'insécurité m'a beaucoup aidé dans mon expérience scientifique. Il m'a conduit à douter toujours de tout, au point que dans mon laboratoire le mot d'ordre est "paranoïa". D'un côté, dans un style tout "californien", j'apprends aux étudiants et aux chercheurs à croire qu'il est possible de tout entreprendre ; de l'autre, je leur enseigne à ne jamais se fier aux résultats, aux leurs ou à ceux des autres, à envisager qu'il peut toujours y avoir quelque chose d'erroné, et que le résultat sombrera dans le néant quand de nouvelles expérimentations nous feront voir les choses sous un angle différent. L'image qu'on a des scientifiques et des leaders est qu'ils doivent toujours être sûrs de ce qu'ils font. Au contraire, je nourrissais déjà la conviction que la certitude est une façon de laisser prévaloir l'arrogance sur la connaissance, une attitude que je rencontre aussi bien à l'université que dans les cliniques. Les grandes découvertes, elles, sont souvent le fruit du doute et de la créativité.

Cependant, j'avais été accepté dans l'une des écoles de musique les plus sélectives au monde, aussi ai-je insisté et persévéré dans mon idée. Un an plus tard, je menais des recherches dans le laboratoire de l'université en tant que volontaire, et je m'en sortais plutôt bien en biochimie. J'allais bientôt parcourir quelque cent kilomètres par jour pour fréquenter aussi le laboratoire du docteur Gracy (toujours de l'UNT), considéré comme le grand spécialiste texan du vieillissement, et étudier les processus de détérioration des protéines.

Nous pouvons penser aux protéines comme aux briques qui structurent l'organisme, mais aussi comme au standard qui permet aux informations biologiques d'être transmises de cellule en cellule, ou à l'intérieur des cellules elles-mêmes. Par exemple, l'hormone de croissance est une protéine qui circule dans le sang et se fixe sur des récepteurs présents à la surface des cellules, de façon à favoriser la croissance. Comme toute autre protéine, cette hormone peut se modifier et se dégrader avec l'âge, ce qui est susceptible d'affecter sa fonction. Dans le laboratoire de biochimie du docteur Gracy, nous étudions comment inverser ce processus de dégradation.

Chose curieuse, après une enfance et une adolescence passées sous les auspices d'un régime alimentaire méditerranéen, plutôt sain donc, j'eus, pendant mes études de biochimie et ma spécialisation dans le vieillissement, des habitudes alimentaires désastreuses à base de hamburgers, de frites, etc. La cuisine tex-mex réunit les pires éléments nutritifs qui soient. Elle a transformé la cuisine mexicaine, relativement saine, en faisant frire la plupart des aliments et en

utilisant des fromages et des viandes de mauvaise qualité. Malgré ma formation en biochimie, je ne prenais pas en considération l'hypothèse que ma manière de manger pouvait avoir des répercussions sur ma santé et me prédisposer à certaines pathologies. Il n'est pas surprenant que, selon une étude Gallup de 2014, le temple de la cuisine tex-mex, San Antonio (Texas), soit la deuxième grande ville des États-Unis qui compte le pourcentage le plus élevé d'obèses². Ni d'ailleurs que mon cholestérol soit monté quelques années après à 2,5, ma tension à 14, et que les médecins aient voulu me prescrire un tas de médicaments.

Mais j'étais sur le point d'entrer à l'université de Californie à Los Angeles (UCLA) où, dans le laboratoire de Roy Walford, alors le plus grand expert mondial en "nutrition et longévité", mon alimentation allait changer et, avec elle, ma vie.

¹ M. Levine *et al.*, + V. D. Longo, "Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population", *Cell Metabolism*, mars 2014.

² <http://www.mysanantonio.com/news/local/article/Report-San-Antonio-second-fattest-major-U-S-city-5388615.php>.

II

VIEILLISSEMENT, LONGÉVITÉ PROGRAMMÉE ET “JUVENTOLOGIE”

Pourquoi nous vieillissons

L'approche que je développe ici diffère profondément de celle que propose la majorité des ouvrages sur les régimes, car elle est centrée sur le vieillissement, et pas simplement sur les maladies et les troubles, ou encore sur l'amaigrissement. Voilà pourquoi il est important de comprendre au préalable ce qu'est le vieillissement et quelles stratégies ont la meilleure probabilité de le ralentir sans provoquer de problèmes ultérieurs.

Le terme de “vieillissement” se réfère aux changements intervenant avec le temps, dans les organismes vivants comme dans les objets inanimés – des transformations qui ne sont pas forcément négatives. En effet, si les êtres humains et la majeure partie des êtres vivants manifestent des dysfonctionnements à un âge avancé, il y a des cas où le vieillissement comporte des améliorations. Un exemple : les vainqueurs du marathon de New York ont habituellement trente ans, mais beaucoup, parmi les premiers classés, en ont quarante. Des changements physiques et mentaux qui surviennent avec l'âge seraient donc capables de rendre une personne de trente-cinq ans plus apte à affronter cette compétition éreintante qu'un individu de vingt ans.

Alors pourquoi vieillissons-nous ? Tout ce qui nous environne, des objets aux organismes, vieillit et se détériore. Aussi pourquoi ne devrions-nous pas vieillir ?

Le mécanisme de la sélection naturelle proposé par Charles Darwin et Alfred Wallace, auxquels on doit la théorie de l'évolution, peut être décrit schématiquement comme une série de processus qui préservent un organisme tant qu'il est en mesure d'engendrer des enfants sains : au cours d'une évolution de millions d'années, la durée de vie de l'organisme tendra à croître si sa capacité d'engendrer une progéniture saine augmente. Aussi bien Wallace que Darwin émirent l'hypothèse

que les processus de vieillissement et de mort étaient programmés : par exemple, un organisme donné pourrait mourir prématurément dans le but d'éviter une surpopulation. Les deux chercheurs abandonnèrent ensuite cette hypothèse extrêmement difficile à démontrer.

Cent cinquante ans plus tard, le laboratoire que je dirige a apporté l'une des premières preuves expérimentales en faveur de cette hypothèse du "vieillissement programmé". Nous avons démontré que des micro-organismes "égoïstes", que nous avons génétiquement manipulés pour vivre plus longtemps, finissent par s'éteindre plus vite que ceux qui vivent moins longtemps mais agissent de manière altruiste et parviennent ainsi à se multiplier de génération en génération. En d'autres termes, les altérations génétiques qui ont permis à l'organisme de vivre plus longtemps ont diminué ses chances d'engendrer une progéniture saine au fil du temps.

Il n'a pas été démontré en revanche que l'être humain est programmé pour mourir. Quand, durant une conférence à Palerme, je présentai pour la première fois cette théorie et les résultats obtenus sur le vieillissement programmé, le biologiste britannique Tom Kirkwood, à l'origine de l'une des théories sur le vieillissement les plus accréditées, la "théorie du *soma* jetable" (ou "à usage unique"), objecta que pour soutenir l'hypothèse du vieillissement programmé il était nécessaire de démontrer scientifiquement la sélection de groupe, l'une des théories les plus controversées et contestées de la biologie évolutionniste : des groupes d'organismes agiraient de façon altruiste, à leurs propres dépens, pour protéger le groupe ou pour qu'il en tire profit.

Il y a des centaines de théories qui tendent à expliquer le processus de vieillissement. Elles sont partiellement exactes et ont tendance à se chevaucher. Il y a par exemple la très célèbre théorie des radicaux libres, selon laquelle l'oxygène et les autres molécules oxydantes peuvent causer des dommages à pratiquement tous les composants des cellules et des organismes, exactement comme quand les métaux rouillent au contact de l'oxygène et de l'eau. Parmi les plus en vue, il y a celle déjà citée du "*soma* jetable" : les ressources de l'organisme sont préférentiellement investies dans la reproduction, ce qui se fait au détriment de la réparation des dommages aléatoires que peut subir le corps au cours du temps (la protection contre les radicaux libres, entre autres exemples). De ce point de vue, la sénescence serait une conséquence passive, qualifiée de négligence génétique, qui intervient dès que les ressources doivent être mobilisées en réponse à la pression de sélection. Porteur du matériel génétique (l'ADN) contenu dans les spermatozoïdes et dans les ovules, notre corps serait donc disponible ("exploitable") tant qu'il peut donner vie à un certain nombre de

descendants. Bref, aussi peu flatteur que cela paraisse, nous ne serions rien d'autre que des porteurs "disponibles" de matériel génétique.

Ces théories ne me satisfaisaient pas complètement car elles étaient centrées sur le processus de vieillissement et non sur la capacité des organismes à rester jeunes. Il y a une quinzaine d'années, j'ai considéré tout cela d'un autre point de vue, consigné dans ma "théorie de la longévité programmée"¹. En résumé, j'émettais l'hypothèse que les organismes qui pourraient se permettre d'investir massivement dans leur propre protection contre le vieillissement ne le font pas, non pas parce qu'il leur est impossible de maximiser aussi bien la protection que la reproduction, mais parce que leur niveau de protection est déjà suffisant pour atteindre ce but.

Nous pourrions nous demander, en utilisant une analogie : "Est-il possible de construire un avion capable de voler un plus grand nombre d'années sans que cela porte préjudice à ses performances ?" Nous avons au moins deux solutions à notre disposition :

1. L'avion pourra voler plus longtemps mais, pour prévenir toute usure, chaque kilomètre parcouru nécessitera davantage de carburant et d'entretien surtout.

2. L'avion pourra voler plus longtemps à la condition qu'il soit doté d'une technologie plus avancée, de façon à réduire son usure ; plus besoin de carburant, ni d'entretien supplémentaires.

Appliquons cet exemple à l'espèce humaine :

1. Vivre plus longtemps nous demandera plus d'énergie pour entretenir plus souvent nos différents systèmes (réparation de l'ADN, régénération cellulaire, etc.).

2. Vivre plus longtemps nous demandera une meilleure utilisation de notre énergie, afin d'accroître notre protection contre le vieillissement et de maintenir nos fonctions vitales en bon état de marche.

Du point de vue de l'évolution, il n'y aurait aucune raison de le faire, parce que le vieillissement et la mort à 80 ans garantissent déjà que l'espèce humaine continue de se reproduire et de prospérer. Mais si nous avons envie d'un petit supplément de trente ans ? Serait-il à notre portée d'améliorer davantage nos systèmes de protection et de réparation, de façon à ralentir le vieillissement, ou bien avons-nous déjà atteint le niveau maximal de protection ?

Je pense, pour ma part, qu'il est possible d'améliorer ces systèmes ou de leur permettre de fonctionner plus longtemps. Ainsi, le corps ne commencerait pas à subir un déclin évident à 40-50 ans mais, disons, à 60-70 ans. C'est la "longévité programmée" : une stratégie biologique évoluée qui influe sur la longévité et sur la santé par des méthodes de protection et de régénération.

Ces dix dernières années, maints débats se sont tenus sur ce sujet,

dans lesquels je prenais parti en faveur du vieillissement et de la longévité programmés, en m'opposant à d'autres experts qui soutenaient les théories évolutionnistes plus traditionnelles, notamment celle du "*soma* jetable". À l'issue de deux de ces débats, au Texas et en Californie, il fut demandé au public d'élire l'hypothèse la plus convaincante. Dans les deux cas, je perdis, bien que je fusse parvenu à convaincre presque la moitié de l'assemblée, probablement parce que les théories de l'évolution courantes font office de dogmes et que la majorité des scientifiques se refuse à considérer d'autres possibilités.

Longévité programmée et "juventologie"

Ces discussions sur le vieillissement passionnent les chercheurs, mais comment nous aident-elles à vivre longtemps en bonne santé ? C'est là que ma théorie de la longévité programmée devient centrale en affirmant que comprendre comment et pourquoi nous vieillissons est moins important que de comprendre comment rester jeunes. Aussi ai-je forgé le terme de "juventologie" (du latin *juventa*, jeunesse) à dessein, pour désigner l'étude de la jeunesse.

Quelle différence y a-t-il, vous demanderez-vous ? Une sacrée différence, dirais-je. Quand on essaie de comprendre pour quelle raison une voiture vieillit, on peut examiner son moteur et en conclure qu'il s'oxyde avec le temps et qu'il convient d'inclure un additif antioxydant au carburant ou à l'huile du moteur pour qu'il dure plus longtemps. Au fond, c'est ce que promeut la théorie des radicaux libres pour augmenter la longévité en bonne santé, et c'est l'une des méthodes plébiscitées par le monde scientifique.

Mais si votre but est qu'un moteur soit en bon état de marche beaucoup plus longtemps, vous pourriez le concevoir de manière à ce qu'il s'abîme plus lentement mais aussi à ce qu'il sache éliminer les composants détériorés, ou que certaines pièces puissent être remplacées périodiquement. Le moteur "vieillit" dans les deux cas, mais s'il est programmé pour durer très longtemps, il mettra en œuvre des mécanismes de protection, de réparation et de substitution pour demeurer vigoureux et fonctionnel. Là réside la différence entre l'approche actuelle gérontologique et celle, beaucoup plus efficace selon moi, fondée sur la juventologie, la science qui étudie les mécanismes permettant de rester jeune. Dans ce chapitre et les suivants, je présenterai les stratégies, alimentaires principalement, qui favorisent ces effets de protection, de régénération et de rajeunissement. Je mettrai en particulier l'accent sur la découverte des liens entre les nutriments (que notre nourriture nous apporte) et les

gènes dont l'expression influence la longévité et sur les méthodes qui permettent de reprogrammer notre organisme.

La découverte des gènes et des réseaux de gènes impliqués dans le vieillissement

Si l'on ne connaît pas les mécanismes moléculaires de la longévité, il est quasiment impossible de reprogrammer un organisme de façon à ce qu'il vive plus longtemps. De même qu'il est très difficile d'intervenir sur l'efficacité d'un logiciel sans être un ingénieur en informatique doté d'une profonde connaissance du langage de programmation. Aussi suis-je entré en 1992 à l'université de Californie-Los Angeles (UCLA), patrie de la recherche sur la longévité, prêt à suspendre ma carrière de guitariste rock pour me consacrer à la génétique et à la biochimie de la longévité (j'ai néanmoins continué à jouer sur la côte Ouest durant trois ans). Probablement influencées par le désir d'éternelle jeunesse des stars de Hollywood, les deux universités rivales de la "cité des anges" avaient appelé auprès d'elles de véritables sommités dans le domaine du vieillissement : le célèbre pathologiste Roy Walford (UCLA) et le neurobiologiste Caleb Finch (UCS). Je choisis Walford pour mon doctorat.

À UCLA, j'ai étudié l'effet de la restriction calorique sur la souris et sur l'homme, en l'occurrence l'effet retardateur d'une réduction quotidienne de 30 % des calories sur le vieillissement du système immunitaire et des autres systèmes. Roy Walford et moi communiquions uniquement par vidéoconférence parce qu'il avait décidé de s'enfermer pendant deux ans avec sept autres personnes dans un lieu nommé Biosphère 2 en plein désert de l'Arizona. Cette retraite volontaire visait à comprendre si et comment l'homme peut vivre en autarcie dans un milieu totalement clos pendant des années, en produisant toute la nourriture qui lui est nécessaire. Une sorte d'expérimentation pour étudier l'homme dans un milieu hautement réglementé et identifier un système transposable dans les stations spatiales ou sur quelque autre planète. Quand les huit "Biosphériens" sortirent de là, j'allai moi aussi les accueillir. En suivant Walford et ses théories, ils s'étaient imposé – ou plutôt, Walford leur avait imposé – de réduire drastiquement leur consommation de calories pendant près de deux ans : ils étaient affreusement maigres et dans un état de colère comme j'en ai rarement vu.



2.1. Roy Walford et les “Biosphériens” au début de leur aventure (1991).

Au terme des deux années passées dans le laboratoire de Walford, enthousiasmantes mais pauvres en résultats, je me sentais impuissant face à l’immensité du mur qui me séparait des secrets du vieillissement. Les recherches sur la souris étaient intéressantes, mais la souris est un organisme trop complexe pour permettre d’identifier rapidement les gènes impliqués dans la régulation du vieillissement et de comprendre leur mode de fonctionnement : deux résultats indispensables pour élaborer des stratégies capables de prolonger la vie.

L’extrême simplification de la restriction calorique chronique, les visages courroucés des rescapés de Biosphère 2 et l’insuccès des expérimentations sur la souris m’amènèrent en 1992 à la conclusion qu’étudier des rongeurs n’était peut-être pas le meilleur moyen. C’est ainsi que je décidai d’adopter une approche réductionniste. Je passai dans le département de biochimie et commençai à étudier le vieillissement de la levure de boulanger : un microorganisme simple, unicellulaire, qui nous permettrait, à moi et à d’autres, d’étudier les fondements moléculaires de la vie, du vieillissement et de la mort.

Quand il est question de levure, nous pensons immédiatement au pain et à la bière. Cependant, la levure de boulanger, *Saccharomyces cerevisiae*, est aussi l’un des micro-organismes les plus exploités par les scientifiques. Il est économique, facile à étudier (certains chercheurs font une partie de leurs expérimentations chez eux) et à modifier génétiquement (on peut aisément enlever un ou plusieurs de ses

quelque six mille gènes, ou lui en ajouter).

En passant de la souris à la levure, j'aurais pu courir un grand risque : celui de découvrir comment vieillit la levure sans que ces résultats soient significatifs pour le vieillissement humain. De fait, c'est ce que pensaient tous mes collègues qui travaillaient sur la souris et sur l'homme. Néanmoins, un petit groupe de chercheurs, américains pour la plupart, et moi-même décidâmes que le parcours le plus évident était d'identifier les gènes impliqués dans le vieillissement d'un organisme simple, pour ensuite revenir aux organismes complexes.

Ma première démarche fut de mettre au point une méthode que je nommai "vie chronologique de la levure" et que j'utilisai pour identifier les gènes qui jouent un rôle essentiel dans le vieillissement. En 1994, personne n'avait encore découvert un gène capable de réguler le processus de vieillissement dans quelque organisme que ce soit. Grâce aux travaux du généticien Thomas E. Johnson (université du Colorado) et de la biologiste moléculaire Cynthia Kenyon (université de Californie-San Francisco, UCSF), nous savions que les gènes peuvent prolonger la vie des vers mais nous ne savions pas de quels gènes il s'agissait ni comment ils fonctionnaient.

Avec trois Prix Nobel et de nombreux membres de l'Académie nationale des sciences qui œuvraient dans ses laboratoires, l'UCLA était un paradis pour les chercheurs. Autour de moi travaillaient de grands généticiens, des biochimistes et des biologistes moléculaires, tous disposés à apporter leur aide, ainsi que les techniques, les cellules et le matériel nécessaires qui nous permettraient de découvrir pourquoi et comment les organismes vieillissent. Nul besoin de frapper aux portes, parce que celles de tous les professeurs, Prix Nobel compris, étaient quasiment toujours ouvertes.

Pourtant nous taisions ce sur quoi nous travaillions, parce qu'à l'époque le vieillissement était considéré comme un sujet étrange, si ce n'est extravagant. Quand on me demandait ce que j'étudiais, je répondais "la biochimie des radicaux libres", sujet pleinement admis... En à peine une année passée dans le laboratoire de la chimiste Joan Valentine et de la généticienne Edith Gralla, je fis deux découvertes importantes :

1. Si j'"affamais" les levures en les retirant d'un liquide riche en sucres et autres substances nutritives pour les immerger dans de l'eau, elles vivaient deux fois plus longtemps.

2. Le sucre était le nutriment qui les faisait vieillir plus rapidement et mourir plus tôt, en modifiant l'expression des gènes Ras et PKA, et en désactivant les facteurs et les enzymes qui les protégeaient de l'oxydation.

Grâce à un organisme extrêmement simple, j'identifiai non

seulement les premiers gènes qui régulent le processus de vieillissement, mais aussi la voie de signalisation tout entière.

Ce système était tellement simple et nouveau que la communauté scientifique peinait à y croire et à accepter aussi bien la “chronologie du vieillissement de la levure” que le fait que la voie métabolique du sucre favorise le vieillissement. Quand je proposai à la prestigieuse revue américaine *Cell* de publier mes résultats, ses éditeurs me répondirent : “Intéressant, mais nous n’y croyons pas.” Cette découverte, que mes mentors et moi savions exceptionnelle, je l’ai finalement consignée dans ma thèse de doctorat et dans deux publications, restées longtemps méconnues.

Jusqu’en 1996, personne ne s’y intéressa. Mais, cette année-là, Thomas E. Johnson, qui cherchait alors à identifier un gène encore inconnu susceptible de prolonger la vie des vers, m’invita à présenter les résultats de mes recherches sur la “voie métabolique du sucre” à une Conférence Gordon sur la biologie du vieillissement, à laquelle participaient les plus grands chercheurs du domaine. Quand ma présentation s’acheva, pas une mouche ne volait dans la salle, et Thomas Johnson se demanda sans doute s’il n’avait pas commis une erreur en m’invitant. Les stars de cette discipline, qui allaient par la suite devenir mes collègues et amis, me dévisageaient comme pour dire : “Qui est cet étudiant et de quoi parle-t-il ?” Toutefois, stimulé par les similitudes entre mes découvertes sur les levures et celles de Johnson, Kenyon et Ruvkun (faculté de médecine Harvard) sur les vers, je pus publier un article dans lequel j’émettais l’hypothèse que maints organismes, sinon tous, vieillissent de manière semblable, et que les gènes et la “stratégie moléculaire” pour augmenter l’espérance de vie doivent être analogues, voire identiques².

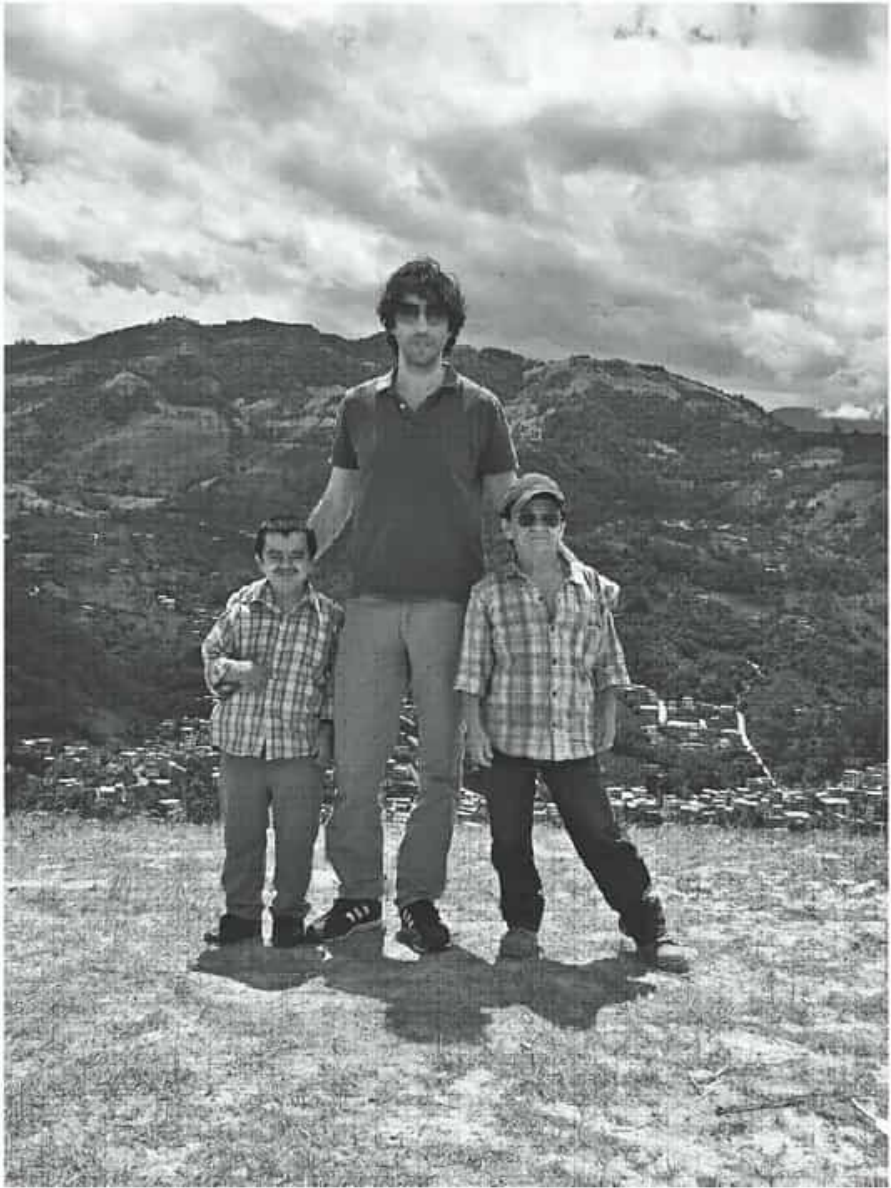


2.2. Une mutation semblable du gène codant le récepteur de l’hormone de croissance entraîne dans les levures, chez les mouches et les souris naines une longévité record.

Il fallut encore six autres années avant que je puisse publier dans la revue *Science* mes données sur les gènes activés par les sucres, avec la découverte, par mon laboratoire à l’USC, des gènes du vieillissement

(Tor et s6K) activés par des acides aminés et des protéines³. Il en fallut huit autres encore avant que plusieurs laboratoires ne confirment expérimentalement ces données sur la souris, et dix de plus pour que mon laboratoire fournisse la première preuve que les mêmes gènes et les mêmes voies métaboliques protègent aussi les êtres humains des maladies liées au vieillissement, en étudiant un groupe d'Équatoriens de petite taille, porteurs d'un récepteur défectueux de l'hormone de croissance.

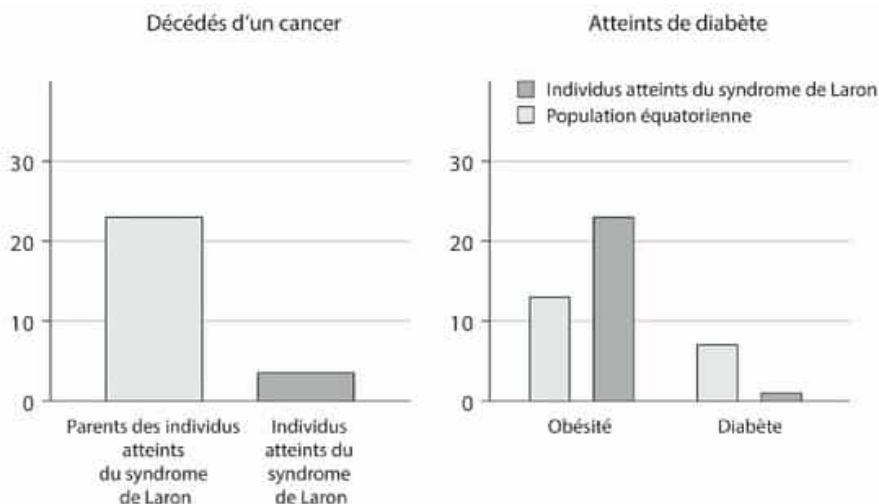
J'avais entamé cette recherche en Équateur en 2006, quand Pinchas Cohen, de l'École de gérontologie Leonard Davis de l'usc, attira mon attention : si je voulais étudier des personnes atteintes du syndrome de Laron, soit d'une déficience génétique empêchant l'organisme d'utiliser l'hormone de croissance, je devais absolument contacter le docteur Jaime Guevara, endocrinologue, qui suivait depuis des années une centaine de cas apparus en Équateur, ainsi que quelque 1 600 membres de leurs familles, de taille normale. Dix ans ont passé depuis la première fois où j'ai invité Jaime à Los Angeles à parler des patients qu'il avait suivis pendant trente-cinq ans. Entre-temps, Jaime et moi avons publié une série d'études sur les personnes atteintes du syndrome de Laron qui, grâce au *New York Times* et à d'autres médias, ont été relayées dans le monde entier. C'est en 2011 que nous avons publié l'étude la plus importante, dans *Translational Medicine* : nous y avons démontré que ces personnes ne souffraient quasiment pas de cancer ni de diabète, en dépit d'une alimentation et d'un mode de vie déplorables⁴ (cf. fig. 2.4, p. 56). Depuis que ces gens ont entendu les journalistes parler d'eux comme de personnes immunisées contre les maladies, ils répètent en fumant, en buvant et en mangeant d'énormes assiettes d'aliments frits : "De toute façon, nous sommes immunisés." Ce n'est pas le cas, mais ils développent beaucoup moins ce type de pathologies que le reste de la population.



2.3. En Équateur, en compagnie de Freddi Salazar Aguilar et Luis Sanchez Romero (tous deux atteints du syndrome de Laron).

Cette étude a été la première vraie démonstration de ma théorie sur le vieillissement, où je postule que des gènes semblables ou identiques contrôlent le vieillissement aussi bien dans les organismes simples (comme les levures) que complexes (y compris chez l'homme).

L'Équateur, en particulier les zones reculées des Andes au sud du pays, où vivent nombre de ces femmes et hommes atteints du syndrome de Laron, est à mes yeux un lieu magique, où je reviens le plus souvent possible. Régulièrement je me dispute avec Jaime, mais notre collaboration est fructueuse et nous avons noué de forts liens d'amitié.



2.4. Les individus porteurs d'une mutation du gène codant le récepteur de l'hormone de croissance (MRHC) sont protégés de certaines maladies.

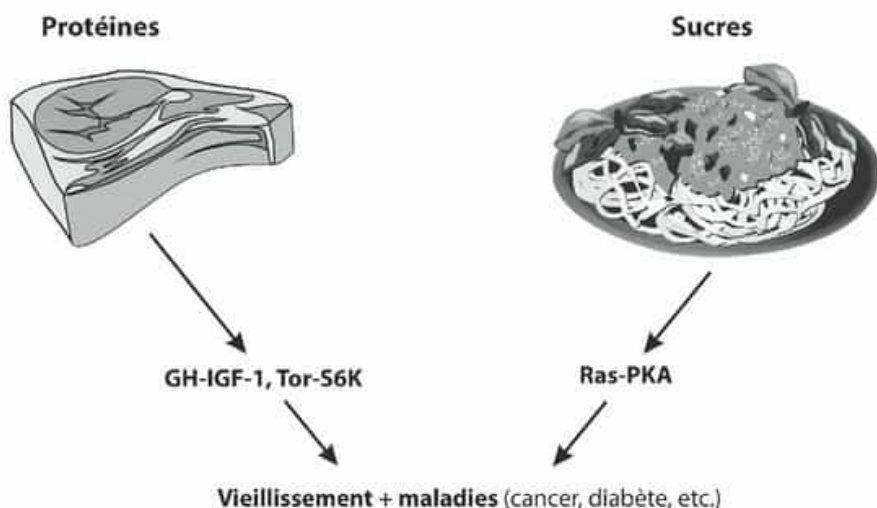
Les liens entre nutriments, gènes, vieillissement et maladies

Un facteur de risque (par exemple, l'excès de cholestérol ou l'obésité) affecte la probabilité de développer telle maladie, ou même de mourir. Ainsi, une personne obèse a cinq fois plus de risque de devenir diabétique. Même si nous pensons qu'une mauvaise alimentation, une vie sédentaire ou le patrimoine génétique hérité de nos parents peuvent constituer d'importants facteurs favorisants, il est démontré que le vieillissement est le plus grand facteur de risque d'apparition d'un cancer, d'une pathologie cardiovasculaire, de la maladie d'Alzheimer, etc. Selon une donnée assez récente, la probabilité qu'une femme de 20 ans développe un cancer du sein dans les dix ans est de 1 sur 2 000 ; elle est de 1 sur 24 chez les femmes de 70 ans, soit un facteur de risque multiplié par cent⁵.

L'âge étant le principal facteur de risque de développement des maladies les plus graves, mieux vaut intervenir sur le vieillissement

plutôt que de chercher à prévenir et soigner les principales maladies une par une.

Chez la souris, qui vit en moyenne deux ans et demi, les tumeurs commencent à apparaître à l'âge d'un an et demi environ ; chez l'homme, qui vit en moyenne quatre-vingts ans, la majorité des tumeurs apparaît après 40 ans, ce qui correspond à peu près à la même période, si l'on se réfère aux durées de vie respectives. Nous avons désormais les moyens d'intervenir sur le risque de maladies en agissant sur le "programme de longévité" : en orchestrant les principaux régulateurs de ce programme grâce à l'alimentation. La figure ci-après résume comment les sucres, les protéines et les acides aminés influent sur les gènes et la voie métabolique qui sont largement reconnus pour accélérer le vieillissement : Tor-S6K, PKA, RAS et IGF-1. Pour parvenir à reprogrammer et à maximiser la longévité du corps humain, nous devons continuer à étudier comment les différents régimes alimentaires contrôlent ces gènes et certains facteurs de croissance, donc le vieillissement et toutes les pathologies qui lui sont associées.



2.5. La régulation du vieillissement et des pathologies par l'activation des voies métaboliques des protéines et des sucres.

La stratégie que moi-même et d'autres avons choisie – comprendre d'abord la biologie génétique et moléculaire de la longévité en partant des organismes simples – a fini par être gagnante, mais après des années de dur labeur. Notre groupe est composé surtout de généticiens et de biologistes moléculaires appartenant à différentes universités : l'université de Californie-Los Angeles (UCLA), l'université de Californie

du Sud (USC), l'Institut de technologie du Massachusetts (MIT), l'université Harvard, l'université de Californie-San Francisco (UCSF), l'université Brown et l'université de Londres (UCL).

De l'étude du vieillissement aux défis de la médecine

Ma deuxième passion, qui se développa pendant les années passées avec Walford à l'hôpital de UCLA, était d'utiliser la biochimie pour résoudre des problèmes médicaux. Quiconque travaille dans le milieu médical le sait bien : pour optimiser la prévention et le traitement des maladies, il faut en identifier les causes aux niveaux moléculaire et cellulaire, et comprendre ensuite comment rétablir un fonctionnement normal, sain. Chercher à soigner une maladie sans posséder ces connaissances est comme tenter de réparer une voiture sans savoir comment le moteur ou le système électrique fonctionne. Cependant, réparer une voiture ou un avion est relativement simple : nous en sommes les concepteurs, tandis que nous n'avons pas façonné le corps humain et sommes encore bien loin de comprendre tout son fonctionnement.

J'ai toujours pensé qu'en appliquant nos connaissances biochimiques à la médecine, nous pourrions faire beaucoup pour les patients, mais aussi plus vite et à un faible coût.

Quelques années plus tard, grâce à la biologiste et chercheuse en oncologie Lizzia Raffaghello, j'eus l'occasion de rencontrer des enfants atteints de cancer à l'hôpital pour enfants de Los Angeles. Lizzia montrait quelque perplexité devant mes recherches, alors qu'à l'hôpital où elle travaillait beaucoup d'enfants n'atteindraient jamais l'âge de dix ans.

Parmi eux se trouvait une fillette originaire du sud de l'Italie. Après avoir pensé à isoler les cellules de son neuroblastome pour les examiner en laboratoire et comprendre quelle thérapie pourrait être la plus efficace, nous dûmes nous rendre à l'évidence : ce type de recherche n'était autorisé ni par l'hôpital ni par mon département. La fillette finit par retourner en Italie et décéda. Je n'oublierai jamais de quelle manière elle observait sa perfusion de solution physiologique salée, avec tout le sérieux et la maturité d'une infirmière qui s'assure que la procédure se passe convenablement.

Cette expérience m'incita à diviser mon laboratoire en deux secteurs dotés de missions différentes : une équipe de chercheurs continuerait à travailler sur la biochimie et la génétique du vieillissement, pendant qu'une autre s'attacherait à résoudre des problèmes médicaux en élaborant des stratégies fondées sur nos connaissances de la protection

cellulaire, peu onéreuses et rapidement applicables. Ces efforts aboutirent à nos découvertes sur la résistance et la sensibilisation différentielles au stress, qui utilisent le jeûne prolongé pour pousser les cellules saines à entrer dans un état de haute protection tout en rendant les cellules cancéreuses hautement vulnérables à la chimiothérapie et aux autres traitements antitumoraux. (Je développerai ce sujet dans le chapitre VII, consacré au cancer.)

L'Institut de la longévité de l'université de Californie du Sud et l'Institut Firc d'oncologie moléculaire (Ifom, Milan)

En 2001, mon voyage s'est poursuivi à l'université de Californie du Sud-Los Angeles, où je suis aujourd'hui professeur de biogérontologie, de sciences et neurosciences biologiques, et où il y a environ sept ans j'ai fondé l'Institut de la longévité, que je dirige actuellement.

Grâce au travail précurseur de beaucoup de chercheurs, tout particulièrement de Caleb Finch, l'École de gérontologie Leonard Davis de l'usc, fondée en 1975, est aujourd'hui la plus ancienne et la plus importante institution au monde consacrée exclusivement à l'enseignement et à la recherche sur le vieillissement. L'Institut de la longévité en dépend et rassemble plusieurs membres de la faculté, des scientifiques purs et des cliniciens provenant de différents départements, unis dans une même mission, celle de maintenir les personnes en bonne santé et en vie le plus longtemps possible.

Il y a deux ans, grâce à la longue collaboration que j'ai développée avec Brian Kennedy, président de l'Institut Buck pour la recherche sur le vieillissement, un partenariat a été inauguré entre l'École de gérontologie Leonard Davis, l'Institut de la longévité et l'Institut Buck, pionnier en génétique du vieillissement. Près de quarante professeurs et des centaines de chercheurs et d'étudiants se consacrent à la biomédecine et aux mécanismes de la sénescence. Les recherches menées dans ces centres nous ont permis d'acquérir des connaissances fondamentales et cliniques beaucoup plus poussées sur le vieillissement et sur des maladies connexes. Elles m'ont évidemment été utiles pour élaborer les cinq piliers de la longévité.

Enfin, en 2014, j'ai été nommé directeur du programme Oncologie & longévité à l'Institut Firc d'oncologie moléculaire (Ifom, Milan), qui compte parmi les meilleurs organismes européens de recherche sur le cancer.

Nature Reviews Genetics, novembre 2005.

2 V. D. Longo, "Mutations in signal transduction proteins increase stress resistance and longevity in yeast, nematodes, fruit flies, and mammalian neuronal cells", *Neurobiology of Aging*, septembre-octobre 1999.

3 P. Fabrizio, F. Pozza, S. D. Pletcher, C. M. Gendron, V. D. Longo, "Regulation of longevity and stress resistance by Sch9 in yeast", *Science*, avril 2001.

4 J. Guevara-Aguirre, P. Balasubramaniam, M. Guevara-Aguirre, *et al.*, + V. D. Longo "Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans", *Science Translational Medicine*, février 2011.

5 "Age-specific probabilities of developing breast cancer", American Cancer Society, Surveillance research, 2005.

III

LES CINQ PILIERS DE LA LONGÉVITÉ

La révolution de la longévité

Les régimes les plus populaires ne prennent pas en compte la raison fondamentale qu'il y aurait à les adopter : vivre et mourir en bonne santé. Nous sommes tellement habitués à associer la mort au cancer, aux pathologies cardiaques et autres maladies, que nous en venons à penser qu'il est impossible de finir sa vie en bonne santé. Eh bien, c'est pourtant la promesse de la révolution de la longévité, corroborée par la recherche sur des modèles animaux (souris, rat, singe) et sur l'homme. Grâce à la biogérontologie, à la médecine préventive et à la recherche en longévité, nous savons aujourd'hui que la vie – même une très longue vie – n'est pas forcément associée aux maladies.

En laboratoire, 40 % des souris auxquelles nous administrons un régime alimentaire particulier vivent plus longtemps et tombent moins malades, même à un âge avancé. Des études à long terme sur les singes soumis à un régime alimentaire hypocalorique montrent une diminution importante de la fréquence des maladies et un allongement de la durée de vie. À tout cela s'est ajoutée une autre de nos découvertes : tout comme les souris porteuses d'un récepteur défectueux de l'hormone de croissance connaissent une grande longévité, le groupe d'Équatoriens au même récepteur défectueux est rarement atteint de diabète et de cancer et semble même protégé du déclin cognitif¹ et d'autres maladies, bien que son alimentation soit déséquilibrée et son mode de vie sédentaire. Deux facteurs peuvent améliorer la santé et augmenter l'espérance de vie : un certain régime nutritionnel, le régime de longévité (cf. chap. IV), associé à une diète périodique qui imite les effets du jeûne, la FMD (cf. chap. VI), ou le fait de posséder les "bons gènes". (Dans les chapitres suivants, j'expliquerai davantage ces liens entre nutriments, gènes, maladies et longévité.)

J'ai eu la chance de fréquenter des personnes incarnant la longévité

en bonne santé. Ces dernières années, j'ai régulièrement rendu visite aux deux personnes les plus âgées d'Italie, aujourd'hui disparues : Salvatore Caruso, 110 ans à l'époque, et Emma Morano, 116 ans. Emma était la personne la plus âgée au monde et la plus âgée en absolu de l'histoire de l'Italie. Quand je les ai rencontrés, Salvatore et Emma étaient capables de se souvenir de tout leur passé (ou presque) et d'accomplir maintes tâches sans avoir besoin d'aide. Mes deux héros sont des exemples remarquables de longévité et de santé : Emma illustre probablement l'effet des gènes sur la longévité (son régime, depuis plusieurs décennies, n'était pas particulièrement sain) et Salvatore, au contraire, celui du régime alimentaire.

Qui écouter ?

Notre alimentation est le plus important facteur de santé et de longévité qu'on puisse contrôler – elle a une influence prépondérante sur notre capacité à vivre jusqu'à 60, 80, 100 ans, voire 110 ans. Il est évident qu'écouter les bonnes personnes en matière d'alimentation peut être crucial pour notre existence et celle de notre entourage. En premier lieu, il est donc essentiel de déterminer si celui qui se proclame "expert" possède le bon niveau de compétences, avant de décider s'il est vraiment qualifié pour nous dire ce qu'il convient de manger. L'Internet, qui permet à n'importe qui de donner des conseils nutritionnels, est sans doute l'une des plus grandes sources de danger pour notre santé.

Récemment, lors d'un voyage en train entre Milan et Gênes, je me trouvais au milieu d'un groupe de voyageurs qui parlaient tous en experts de la nutrition. Un ancien administrateur de biens génois soutenait que les omelettes de son épouse étaient la clé de son poids idéal et de sa bonne santé ; la dame assise à son côté lui objecta que les œufs sont pleins de cholestérol et que ses pâtes aux courgettes étaient autrement plus saines. Quand tous ces "experts" eurent prodigué leurs recommandations, ils se tournèrent vers moi et me demandèrent pourquoi je ne donnais pas mon avis moi aussi. Au pied du mur, je dis à l'administrateur à la retraite : "Je pense que vous devriez réduire le nombre d'œufs frits par semaine." À quoi il répondit : "Vous m'êtes antipathique, vous savez ?"

En réalité, comme nous nous nourrissons tous, nous pensons en savoir assez sur la question pour pouvoir influencer les autres. Pourtant, on n'entend jamais dire : "Je voyage souvent en avion, je pourrais donc en piloter un", ou bien "Je tombe souvent malade, je pourrais donc être médecin". Il y a quelques jours, la mère d'un enfant, qui me demandait ce que son fils et elle devaient manger pour

rester en bonne santé, n'a même pas attendu que je lui réponde pour affirmer : "Je crois que la meilleure chose est de manger de tout dans une juste mesure." Mais que signifie "dans une juste mesure" ? "Prendriez-vous un avion que vous avez conçu ou qui l'a peut-être été par un ingénieur qui travaille à l'aéroport de votre ville ?", lui ai-je alors dit. Elle savait que la bonne réponse dans les deux cas était "non". La majorité des avions sont développés par des équipes d'ingénieurs sélectionnés dans le monde entier qui travaillent pour des entreprises comme Boeing ou Airbus et utilisent différentes technologies dont certaines remontent aux frères Wright et même à Léonard de Vinci. Je poursuivis : "Alors pourquoi pensez-vous qu'il soit opportun de prendre des décisions fondamentales, potentiellement lourdes de conséquences pour votre fils et vous, en vous fondant sur l'idée qu'il faut « manger dans une juste mesure » ?"

Dans le cours que je donne à l'université de Californie du Sud sur la nutrition et la longévité, je demande toujours à mes étudiants : "Combien de calories y a-t-il dans un croissant ?" La majorité d'entre eux répond 100-150 calories ; en réalité, un croissant fournit généralement de 250 à 500 calories, parfois plus. Quand j'ai commencé à diriger des essais cliniques qui impliquaient la participation de centaines de patients à qui l'on disait quoi manger, j'ai remarqué que la plupart n'avaient aucune idée de ce que nous entendions par : "Vous devriez manger 0,8 gramme de protéines par kilo de poids corporel et par jour." Même les journalistes spécialisés dans le domaine de la santé m'ont confié à plusieurs reprises n'avoir pas compris si je voulais dire qu'ils devaient consommer quotidiennement 50 grammes de protéines ou bien 50 grammes d'aliments contenant des protéines. Je parle des protéines, bien sûr, non des aliments qui en contiennent. Et ce malentendu apparemment insignifiant pourrait entraîner malnutrition et potentiellement maladie, parce que 50 grammes de pois chiches contiennent environ 5 grammes de protéines, soit 10 % des besoins quotidiens en protéines.

J'ai compris aussi que "juste mesure" ou modération ont une signification relative, parce que la plupart des gens ignorent le nombre de calories contenues dans les aliments et le sens de "juste mesure" appliqué à chaque ingrédient ou à une combinaison d'ingrédients. Si quelqu'un consomme chaque jour un verre de lait, deux œufs, un petit steak, un blanc de poulet, un morceau de fromage, quelques carottes, des pâtes et une part de gâteau, comment lui dire qu'il ne se nourrit pas "dans une juste mesure" : or c'est là un exemple paradigmatique de l'alimentation malsaine qui prévaut aux États-Unis, où le pourcentage d'obèses et de malades est l'un des plus élevés au monde. Même si la majorité des gens en bonne santé est tout à fait apte à

changer de régime alimentaire, je vous recommande, tout au moins pour démarrer, de consulter un médecin qualifié qui vous accompagnera dans ce changement, surtout si vous avez des allergies alimentaires et nécessitez par conséquent un régime personnalisé.

La plupart de mes recommandations, je l'ai dit, sont étayées par les cinq piliers de la longévité (lesquels permettent de valider quoi manger et pourquoi), c'est-à-dire des preuves scientifiques et cliniques solides, cohérentes. Je ne parlerai pas de "cure ou de régime miraculeux" et je prendrai mes distances avec les régimes à la mode qui promettent pertes de poids et longue vie. Vivre longtemps en bonne santé requiert un effort certain, mais on découvre à la longue que le régime est plus simple à suivre que ce qu'on imaginait et souvent plus profitable que les médicaments – si l'on considère leur efficacité mais aussi leurs effets secondaires.

Je suis confiant au vu des résultats positifs obtenus sur des milliers de patients que j'ai suivis, personnellement ou à travers des recherches génétiques, cliniques et épidémiologiques. Je suis confiant aussi parce que la majorité de mes recommandations quotidiennes correspond aux habitudes alimentaires des populations de centenaires. Comme le journaliste Dan Buettner et le gérontologue Craig Willcox, pour ne citer qu'eux, j'ai étudié les *zones bleues*, ces régions du monde caractérisées par une santé remarquable et une longévité record de leurs habitants, et nous avons tous constaté que l'alimentation et l'activité physique étaient des éléments clés.

Enfin, je préciserai que la plupart de mes recommandations nutritionnelles, à titre préventif et curatif, font écho à des comportements alimentaires ancestraux, souvent issus de pratiques religieuses (qui prônent le jeûne, périodique ou pas), ou liés aux conditions environnementales et climatiques (le jeûne forcé, imposé par des carences prolongées de nourriture), qui ont modifié le génome, donc l'évolution de la lignée humaine, dont l'espèce *Homo sapiens*.

Les cinq piliers d'une longévité en bonne santé

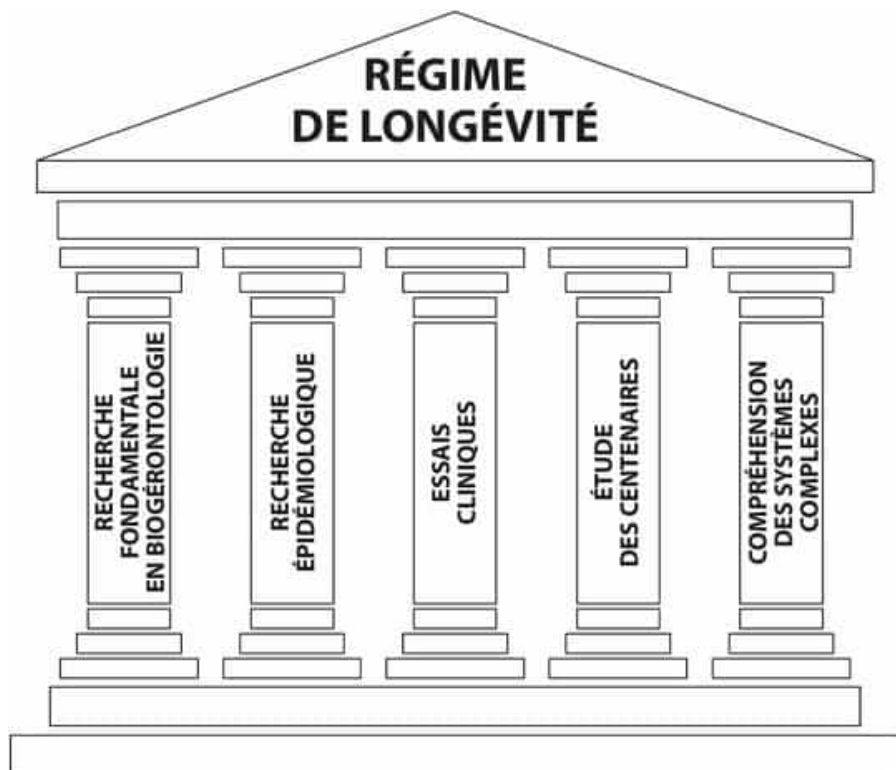
Lorsqu'on entend parler d'alimentation, la majorité d'entre nous, submergés d'informations, finissons par nous décourager. Qu'il s'agisse de lipides, de protéines, de glucides ou d'aliments comme les œufs ou le café, tous ont été qualifiés par la presse scientifique et les médias généralistes de "bénéfique" ou de "mauvais", selon. Il est certain que nous avons besoin d'une méthode efficace pour filtrer ce bruit de fond et en extraire des informations susceptibles de ne pas être contredites

du jour au lendemain.

Pour répondre à cette exigence, j'ai formulé "les cinq piliers de la longévité". Une stratégie fondée sur mes propres découvertes, mais aussi sur celles de nombreux autres laboratoires et de cliniciens. Les cinq piliers correspondent à cinq domaines auxquels je me suis intéressé dans mon activité d'enseignant et de chercheur qui m'ont permis de déterminer si un aliment ou une combinaison d'aliments ont un effet positif ou négatif sur la santé et d'identifier les associations alimentaires idéales : 1. La recherche fondamentale en biogérontologie/"juventologie". 2. La recherche épidémiologique. 3. Les essais cliniques. 4. L'étude des centenaires. 5. La compréhension des systèmes complexes.

Avant de recommander un régime ou l'une de ses règles, tout spécialiste devrait prendre en considération autant d'informations que possible sur les recherches existantes et, mieux encore, être directement impliqué dans chacune d'elles. La plupart des stratégies et des régimes alimentaires populaires ne sont pas sains ou ne le sont que partiellement en ce qu'ils se fondent généralement sur un ou quelques-uns seulement des cinq piliers : ils peuvent améliorer tel état de santé ou tel trouble mais avoir une influence négative sur d'autres aspects, ou protéger les personnes d'âge moyen mais se révéler néfastes pour les personnes âgées. Avant 70 ans, un régime relativement calorique entraînera une prise de poids et le risque accru de développer certaines pathologies. Après 70 ans, ce même régime entraînera une prise de poids modérée et diminuera plusieurs facteurs de risques (maladies, mortalité)².

Les cinq piliers constituent donc une méthode permettant de filtrer les milliers d'études sur la longévité et sur les maladies, et d'établir des bases solides pour déterminer quoi manger et en quelle quantité, en réduisant au minimum l'importance des changements dans le régime alimentaire des personnes. Ainsi passés au crible, les choix se révèlent beaucoup plus difficilement inadéquats ou invalidés par de nouvelles découvertes.



3.1. Les cinq piliers de la longévité.

1. La recherche fondamentale en biogérontologie/“juventologie”

Si nous ne comprenons pas de quelle manière les nutriments comme les protéines et les sucres influencent le fonctionnement cellulaire, le vieillissement et les dommages que celui-ci entraîne, mais aussi la régénération, il nous sera difficile de préciser le type et la quantité de nutriments nécessaires pour optimiser la longévité. Les études sur des modèles animaux permettent d'établir les effets de différents régimes alimentaires, puis de traduire ces résultats en stratégies valables pour l'être humain.

2. La recherche épidémiologique

Cette discipline se penche sur la façon dont sont distribués les problèmes de santé et les maladies au sein des populations, ainsi que sur les influences qui déterminent cette distribution. L'étude des

populations et de leurs facteurs de risque respectifs est cruciale pour mettre à l'épreuve les hypothèses de la recherche fondamentale. Par exemple, si l'excès de sucres favorise l'accumulation de graisse abdominale et la résistance à l'insuline, la recherche épidémiologique devrait confirmer que les populations consommant une grande quantité de sucres ont une circonférence abdominale plus importante que la moyenne et un risque accru de diabète.

3. Les essais cliniques

Les hypothèses formulées par les recherches fondamentale et épidémiologique doivent être confirmées par des essais cliniques randomisés³ et contrôlés (avec un groupe de malades, dit de contrôle, auquel est administré un placebo ou un autre traitement). Tel est le *gold standard* ("test de référence") pour démontrer l'efficacité d'un essai. Par exemple, on demandera à un groupe de sujets prédiabétiques qui consomment de grandes quantités de sucres de se soumettre à l'essai en ne modifiant pas leur alimentation mais en consommant moins de sucres et, simultanément, on demandera à un autre groupe de personnes (le groupe contrôle) de conserver le même régime alimentaire ou bien de réduire leur consommation de matières grasses dans une proportion correspondant à la réduction de calories du groupe "à sucres réduits".

4. L'étude des centenaires

Une fois les données des recherches fondamentale, épidémiologique et clinique établies, plusieurs incertitudes subsistent : Le régime et/ou le nutriment est-il sans danger ? et bénéfique à long terme ? Est-il suffisamment apprécié pour que les individus l'adoptent durablement ? Les études menées sur diverses populations de centenaires à travers le monde nous permettent d'obtenir des données supplémentaires et durables à l'appui de l'innocuité, de l'efficacité et de l'acceptation d'une certaine ligne de conduite alimentaire (par exemple, un régime à faible teneur en sucres).

5. La compréhension des systèmes complexes

Ce dernier pilier (issu de ma fascination pour le réductionnisme, la physique, etc.) permet d'aborder la question du régime alimentaire avec une approche d'ingénieur : les interactions entre nourriture, dommages physiques et vieillissement sont confrontées à des interactions analogues dans des systèmes complexes, comme les voitures ou les avions. Prenons l'exemple des sucres. Ils peuvent nuire

à la santé, on l'a vu, mais ils sont aussi les nutriments les plus importants qui soient. Le sucre est au corps ce que l'essence est à l'automobile : de même que le carburant est la source d'énergie de la voiture, de même les sucres sont la plus grande source d'énergie du corps humain. Ainsi, le problème ne provient pas des sucres, mais de leur consommation excessive et du fait qu'une ingestion de sucres associée à celle de protéines et de graisses animales contribue directement et indirectement à l'apparition de maladies, par l'activation des gènes du vieillissement et les mécanismes de l'insulinorésistance et de l'hyperglycémie. Ce pilier complète les autres en fournissant des points de comparaison et des analogies utiles.

Application du système des cinq piliers

Prenons par exemple le régime hyperprotéiné, hyperlipidique et à faible teneur en glucides que beaucoup adoptent actuellement, y compris en Italie (beaucoup de viande, peu de pain, de pâtes, etc.). Est-ce une bonne idée d'opter pour ce régime parce qu'un "expert" vous a dit qu'un petit essai clinique ou même une grande étude épidémiologique montre qu'il permet une perte de poids et pourrait faire baisser votre taux de cholestérol ? Absolument pas, car ces régimes s'appuient presque toujours sur un ou deux des piliers cités, et rarement sur toutes les bases scientifiques nécessaires pour choisir un comportement alimentaire qui optimise la santé sans être "démenti" au bout de quelques années. Si vous considériez l'approche multidisciplinaire, donc les cinq piliers, vous vous rendriez compte que le régime hyperprotéiné, hyperlipidique et pauvre en glucides est l'un des plus néfastes qui soit (nous y reviendrons ultérieurement). En outre, il n'existe pas chez les populations à longévité record. Les différents corpus de connaissances – théoriques, expérimentales (sur les animaux), cliniques et épidémiologiques (sur les humains) – montrent qu'à long terme il a des effets négatifs. Si vous vous penchiez sur les études en laboratoire, vous verriez que la consommation élevée et conjointe de protéines et de graisses saturées (majoritairement animales) entraîne des changements cellulaires et organiques qui accélèrent le vieillissement et l'apparition de maladies.

Mais tout cela est plus complexe encore, parce qu'un régime n'est jamais adapté à tous ni à tout âge, et la quantité de certains composants alimentaires doit être modifiée selon l'âge, l'état de santé et, en outre, selon le patrimoine génétique de chaque individu. Dans mon laboratoire, nous considérons les aliments comme des ensembles complexes de molécules, dont chacune est susceptible de provoquer de saisissants changements dans notre corps.

N'ayez crainte, je présenterai ce qui peut sembler compliqué au premier abord de la façon la plus simple possible dans les prochains chapitres.

1 La jeunesse de leurs fonctions cognitives est ce que nous avons mis au jour récemment. Voir K. Nashiro, J. Guevara-Aguirre, M. N. Braskie *et al.*, + V. D. Longo, “Brain structure and function associated with younger adults in growth hormone receptors-deficient humans”, *The Journal of Neuroscience*, février 2017.

2 J.-M. Kwamme *et al.*, “Body mass index and mortality in elderly men and women : the Tromso and HUNT studies”, *Journal of Epidemiology and Community Health*, février 2011.

3 Afin que les scientifiques puissent comparer les effets en toute objectivité, le choix du traitement pour chaque malade s'effectue par le biais d'un tirage au sort (appelé aussi randomisation), qu'il s'agisse d'une comparaison de doses, de méthodes d'administration du traitement ou d'une comparaison entre deux traitements. (N.d.É.)

IV

LE RÉGIME DE LONGÉVITÉ

Nous sommes ce que nous mangeons

Nous connaissons tous l'expression "nous sommes ce que nous mangeons", mais pour beaucoup elle signifie simplement que nous devrions éviter la malbouffe. Cependant, tous les aliments, même ceux qui sont sains en apparence comme la viande de poulet, peuvent se révéler néfastes si nous les associons quotidiennement à une quantité élevée de protéines, ou s'ils contiennent des hormones, ou encore des antibiotiques. La nourriture que nous ingérons et le moment où nous l'ingérons peuvent avoir une influence déterminante sur notre apparence physique et notre bien-être, sur la qualité et la durée de notre sommeil nocturne, sur la possibilité pour une femme de concevoir ou non, etc. De notre alimentation dépend la manière dont notre cerveau obtiendra l'énergie qui lui est nécessaire : utilisera-t-il le glucose ou les corps cétoniques ? D'elle encore dépend que nous restions minces ou devenions obèses et même notre morphologie (en forme de poire ou de pomme)¹. Tout comme il est essentiel d'adopter une alimentation qui nous procure du plaisir, il est essentiel d'éliminer ou de réduire notablement les nutriments qui écourtent notre espérance de vie, induisent pathologies et souffrances, et d'augmenter au contraire ceux qui nous permettent de vivre plus longtemps et en bonne santé. Puisque beaucoup de constituants alimentaires ne sont pas seulement de la nourriture mais aussi de puissantes molécules capables de causer de remarquables changements dans notre corps, je commencerai par décrire brièvement leur nature et leur action. J'expliquerai ensuite comment certains de ces constituants ont été choisis pour leur rôle dans le processus de vieillissement et dans les maladies, en tenant compte aussi de la nécessité que la nourriture demeure un plaisir. Je tiens à ce qu'un changement de régime alimentaire n'entame pas le désir ni le courage de ceux qui décident de le mettre en pratique.

Protéines, glucides, graisses et micronutriments

Chaque jour nous entendons parler d'aliments "à faible teneur en glucides" et à "haute teneur en glucides", ou "pauvres en graisses" et "riches en graisses" – de même pour les protéines. La confusion et les changements continuels de recommandations sont dus en partie à l'hypersimplification et à la classification des composants alimentaires (graisses, glucides et protéines). Néanmoins, une connaissance élémentaire des principaux composants peut vous aider à comprendre les enjeux d'un régime et à appliquer les principes exposés dans cet ouvrage. Voici, en résumé, ce qu'ils sont et comment ils agissent.

1. Les **protéines** sont, avec les glucides et les graisses, l'un des trois macronutriments principaux. La plupart des protéines contenues dans les aliments que nous consommons se composent de vingt acides aminés, dont la séquence détermine la fonction de chacune d'entre elles. Par exemple, une tranche de viande de bœuf pesant 85 grammes contient approximativement 25 grammes de protéines. Une des protéines les plus présentes dans la viande rouge est l'actine, impliquée dans la contraction des muscles et dans bien d'autres fonctions cellulaires. Une fois la viande ingérée, le système digestif la fractionne en protéines puis en acides aminés, d'abord dans le milieu très acide de l'estomac, ensuite dans l'intestin. Les acides aminés sont alors absorbés dans le sang, seuls ou en chaîne. Enfin, ils sont distribués à de nombreux et à différents types de cellules dans tout le corps et utilisés pour générer de nouvelles protéines (parmi lesquelles l'actine).

2. On trouve les **glucides** dans la plupart des aliments, soit sous forme de glucides simples (glucose, fructose, saccharose, galactose, lactose...), comme le sucre contenu dans les jus de fruits, le miel, les gâteaux et les boissons sucrées, soit sous forme de glucides complexes (amidon, glycogène et cellulose), comme les longues chaînes de molécules de glucose présentes notamment dans les légumes et les céréales complètes. Les sucres simples, dits aussi sucres rapides, passent rapidement dans le sang, augmentent le taux de glucose sanguin et provoquent un brusque pic d'insuline, sécrétée par le pancréas, tandis que les glucides complexes doivent d'abord subir une sorte de découpage chimique, être décomposés en molécules glucidiques simples, pour être absorbés et utilisés. Quand on analyse la valeur nutritionnelle d'un aliment à partir de sa teneur en glucides et de leur qualité, nous disposons de deux indicateurs. L'*indice glycémique* traduit l'effet d'un aliment sur le taux de glucose sanguin. Par exemple, le jus d'orange a un indice glycémique de 50, le pain blanc de 95 (presque comme une boisson de glucose pur, qui a un indice égal à 100). La *charge glycémique* est une mesure plus utile car,

autre nous informer sur la qualité des glucides ingérés, elle précise aussi la quantité de glucides contenus dans une portion donnée. Par exemple, 30 grammes de pain complet ont un indice glycémique élevé (71) mais une charge glycémique assez basse (9), parce qu'ils ne contiennent pas autant de glucides que la génoise, qui a un indice glycémique relativement bas (46) mais une charge glycémique plus élevée (17). Quand nous consommons un aliment, nous devons prêter attention à sa charge glycémique, indicatrice de la qualité et de la quantité de sucres qu'il contient².

3. Les **lipides** ou **graisses** constituent la plus grande source d'énergie stockée dans l'organisme humain, mais aussi dans celui des autres mammifères et des organismes plus simples. Synthétisées, les molécules lipidiques ont une grande variété de fonctions biologiques ; en particulier, elles sont des constituants majeurs des membranes plasmiques des cellules ; certaines d'entre elles sont le précurseur des hormones stéroïdiennes. Les graisses sont généralement assimilées sous forme de triglycérides, qui sont composés de trois chaînes de molécules de carbone et d'hydrogène (acides gras), unies par une molécule de glycérol. Après la digestion, les graisses sont scindées dans l'intestin par les sucs biliaires, sécrétés par la vésicule, et par les lipases pancréatiques, et peuvent être ainsi absorbées et passer dans le sang. Elles sont *saturées* (comme celles contenues dans le beurre, où le nombre d'atomes d'hydrogène liés à chaque atome de carbone est maximal) ou *insaturées* (le nombre d'atomes d'hydrogène liés à chaque atome de carbone n'est pas maximal). Les graisses insaturées se subdivisent à leur tour en acides gras *monoinsaturés* (comme l'acide oléique contenu dans l'huile d'olive) et *polyinsaturés* (comme ceux présents dans le saumon et dans l'huile de maïs). Les acides gras polyinsaturés *oméga 3* et *oméga 6* sont appelés "acides gras essentiels" car le corps humain est incapable de les produire et ils sont nécessaires à son bon fonctionnement.

4. Récemment, les **micronutriments** (**vitamines et minéraux**) ont fait l'objet de plusieurs études et publications scientifiques qui affirment que ce type de compléments alimentaires – une part très importante de l'industrie américaine des compléments (37 milliards de dollars) – contiennent un excès de vitamines et de minéraux et n'ont aucune efficacité dans la prévention des maladies graves ni dans le recul de la mortalité. Cependant, d'autres études, dont celle du biochimiste américain Bruce Ames, ont constaté que 50 à 90 % de la population adulte aux États-Unis était carencée en vitamine D, E, en magnésium, vitamine A, calcium, potassium ou vitamine K (plus de 50 % des échantillons de population observés, et parfois même plus de 90 %) ³.

Clairement, la complémentation alimentaire avec des niveaux élevés

de vitamines et de minéraux ne tient pas ses promesses, dans le sens où un excès de vitamines ne protège pas mieux du vieillissement ni de la plupart des maladies. Mais nous savons que les vitamines et les minéraux entrent en jeu dans de nombreuses fonctions de l'organisme et que nous avons besoin d'en assimiler en quantités suffisantes. La vitamine D, le zinc et le fer, par exemple, sont essentiels au bon fonctionnement du système immunitaire ; le calcium et la vitamine D au maintien d'une densité osseuse normale. En outre, une vaste étude clinique randomisée, "The Physicians' Health Study II", a constaté une légère réduction de l'incidence des cancers et de la cataracte chez des patients prenant quotidiennement des préparations multivitaminées⁴.

Un régime riche en légumes, poisson, fruits à coque (noix, amandes, noisettes, etc.) et céréales complètes est le meilleur atout pour absorber des nutriments essentiels. Même les régimes hautement nourrissants peuvent être pauvres en vitamines, comme la vitamine D, ou la B12 dont manquent fréquemment les véganes et les personnes âgées. Peu de personnes au monde ont un régime qui supplée à toutes ces carences. Certaines études scientifiques ont montré qu'un apport élevé de certaines vitamines pouvait même se révéler toxique ; la recommandation idéale, qui tient compte des arguments des promoteurs et des détracteurs de la supplémentation, est de consommer tous les deux ou trois jours un complément produit par un laboratoire fiable (tous n'incluent pas dans leurs produits ce qu'ils déclarent sur l'emballage) contenant au moins des vitamines D, E, A, du magnésium, du calcium, du potassium ou de la vitamine K.

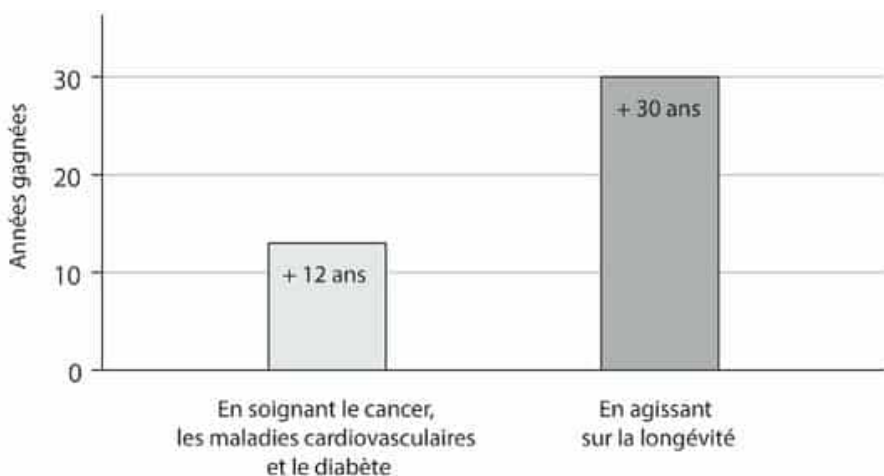
Le mieux est d'utiliser la méthode des dénominateurs communs, que j'ai exposée dans le chapitre précédent, pour éviter de prendre une habitude qui ne vous convient pas ou qui finirait par nuire à votre santé. Il est en effet possible que nous découvriions un jour que certaines vitamines, donc certains compléments alimentaires, sont bénéfiques pour tels aspects de la longévité et de la santé, et nocifs pour tels autres. En réduisant la prise de compléments alimentaires à deux-trois fois par semaine, nous minimisons l'éventualité d'effets toxiques et celle d'une carence particulière.

Centenaires à 50 ans ou quinquagénaires à 100 ans : le régime pro-jeunesse

L'alimentation, vous l'aurez compris, est sans doute aucun le plus important levier dont nous disposons pour agir sur notre santé et notre longévité. Elle est susceptible de déterminer nos futures pathologies, notre condition physique et jusqu'à la qualité de notre vieillesse – serons-nous actifs et forts ou sédentaires et fragiles ?

Une récente étude a passé en revue 954 personnes, âgées toutes de 38 ans, et constaté que certaines semblaient avoir biologiquement 30 ans et d'autres 60 ans⁵. En outre, celles qui étaient biologiquement plus vieilles que leur âge réel vieillissaient plus rapidement par la suite. Mes étudiants sont toujours surpris quand je leur dis qu'il y a des centenaires plus sains et, par certains côtés, plus jeunes que certains cinquantenaires.

Peut-être un jour demanderons-nous aux gens leur âge biologique, que nous serons bientôt en mesure de calculer, et non plus l'âge correspondant à leur date de naissance. Quand j'interroge mes étudiants : "Combien d'années de plus pourrions-nous vivre si nous parvenions à vaincre définitivement le cancer ?", ils me répondent : "Entre dix et vingt-cinq ans". La bonne réponse est : environ quatre ans. Une alimentation qui réduirait les risques de cancer ou de maladies cardiovasculaires serait sans intérêt si elle augmentait la fréquence d'autres pathologies, et de valeur très limitée si elle ne ralentissait pas le vieillissement. La plupart des régimes à la mode peuvent être efficaces contre l'obésité ou le diabète, mais le régime de longévité doit nous permettre d'atteindre l'objectif majeur : rester jeunes le plus longtemps possible, en réveillant la capacité assoupie qu'a notre corps de se régénérer et de s'auto-soigner.



4.1. Comparaison entre l'extension potentielle de la durée de vie obtenue en soignant le cancer, les maladies cardiovasculaires et le diabète, ou en retardant le vieillissement (avec un régime alimentaire, etc.).

Mieux vaut mourir jeunes, mais rassasiés et heureux ?

Quand je parle du régime de longévité, il arrive souvent que j'entende ce genre de commentaires (en Italie surtout...) : "Mais alors, on ne peut plus rien manger !" Certains ont en tête la petite histoire d'un homme qui se rend chez le médecin et lui demande comment faire pour vivre longtemps. Le médecin lui conseille d'adopter un régime très restrictif, de ne pas boire et de s'abstenir de tout rapport sexuel. L'homme demande alors au médecin s'il est certain que cela marchera. "Je l'ignore, lui répond le médecin, mais quelle que soit la durée de votre vie, cela vous semblera une éternité !"

Le régime de longévité, lui, n'est assurément pas restrictif : il inclut le café et l'alcool et ne se mêle point de votre vie sexuelle. Contrairement à ce qu'on pourrait penser, il permet, voire nécessite de manger plus – j'y reviendrai en détail dans le chapitre VIII consacré au diabète. Un simple exemple : un repas à base de pâtes et de fromage peut peser 360 grammes mais contenir 1 100 calories de piètre qualité, alors qu'un repas avec une petite quantité de pâtes copieusement accompagnées de pois chiches et de légumes, et arrosées d'huile d'olive, peut peser plus du double (770 grammes) et apporter 800 calories d'excellente qualité.

Plus important encore est le rôle de l'illusion (le vrai message de la petite histoire) : manger quand on veut et ce qu'on veut nous rendrait plus heureux. Dans l'une des conférences TED les plus célèbres, "Pourquoi sommes-nous heureux", Daniel Gilbert, professeur de psychologie à Harvard, raconte que si l'on compare deux groupes de personnes – l'année précédente, les uns ont gagné au loto et les autres sont devenus paraplégiques –, on constate de façon tout à fait surprenante qu'ils sont heureux dans une égale mesure. Notre bonheur ne dépend pas du régime que nous choisirons. Et l'adoption d'un régime de longévité ne vous donnera pas l'impression que la vie dure une éternité, mais réduira de beaucoup le risque que vous tombiez malades ou que vous vieillissiez prématurément. Quant à savoir si l'on peut être heureux en ayant un cancer, la maladie d'Alzheimer, ou sans plus pouvoir se lever de son lit, je vous laisse en décider.

La restriction calorique chez la souris, le singe et l'homme

Un récepteur défectueux de l'hormone de croissance amène les souris à vivre jusqu'à 50 % plus longtemps. Et la moitié d'entre elles ne

développe pas de maladies graves. Même constat pour la population d'Équatoriens affectée par cette déficience génétique. Je l'ai dit précédemment, une consommation importante de protéines active le récepteur de l'hormone de croissance, qui à son tour augmente le taux d'insuline et d'IGF-1 (facteur de croissance), dont une concentration élevée est associée au diabète et au cancer. Les protéines et certains acides aminés qui en dérivent, parmi lesquels la leucine, peuvent activer l'expression d'un autre groupe de gènes qui accélèrent le vieillissement, les gènes Tor-s6K. Le gène PKA, activé par les sucres, nous l'avons observé chez les organismes simples et la souris, semble avoir un rôle central dans le vieillissement. Les souris dont le gène PKA a une activité réduite vivent en effet plus longtemps et sont protégées des maladies liées au vieillissement⁶.

La restriction calorique, en particulier celle qui concerne les protéines et les sucres, peut diminuer l'activité du récepteur de l'hormone de croissance, des gènes Tor-s6K et Ras-PKA. Il s'agit là du pilier n° 1, la recherche fondamentale en biogérontologie, nécessaire pour comprendre si un nutriment est bénéfique ou pas. Nous l'avons dit, l'une des conséquences d'une mauvaise compréhension du rapport entre protéines, sucres et vieillissement est la promotion des régimes à haute teneur en sucres et en protéines, étiquetés ces trente dernières années "bons pour la santé". Après une longue période durant laquelle on a cru qu'un régime pauvre en graisses était la solution, nous commençons à comprendre qu'un régime riche en sucres n'est pas non plus la solution. Nous nous tournons donc vers les protéines, souvent vers les mauvaises graisses, pour remplacer les sucres, au lieu d'opter pour les glucides complexes et les bonnes graisses.

Quels régimes augmentent la durée de vie ? Nous savons depuis presque cent ans que les souris nourries avec 30-40 % de calories en moins vivent plus longtemps que celles nourries normalement et développent moitié moins de cancers et de maladies diverses. Il ne s'agit pas de régimes particuliers, simplement d'une alimentation qui fournit 30 % de graisses, de protéines et de glucides en moins : la consommation d'aliments de toutes sortes est réduite environ d'un tiers. Quoi qu'il en soit, depuis cette découverte, de nombreuses études sur la souris et le singe montrent que la restriction calorique peut avoir aussi des répercussions néfastes. J'ai dit déjà combien les huit membres de l'équipe de Roy Walford étaient terribles à voir à leur sortie de Biosphère 2. Ces deux années de régime hypocalorique pourraient même avoir fragilisé la santé de mon directeur de recherche au point peut-être d'abrégé son existence : Walford décéda douze ans plus tard des complications de la maladie de Charcot, probablement liée, pensent beaucoup, à une combinaison de stress, restriction calorique et âge avancé.

D'un côté, nous savons que la restriction calorique peut avoir de remarquables effets sur de nombreuses maladies (cancer, diabète, maladies cardiovasculaires, etc.) et réduire ou retarder la survenue de maladies neurodégénératives. De l'autre, nous savons que les régimes excessifs – qui réduisent de 20 % ou plus l'apport calorique quotidien sur de longues périodes ou de manière chronique – peuvent entraver le bon déroulement de processus physiologiques telles la cicatrisation des plaies, certaines réponses immunitaires, la capacité de résister à de basses températures, etc. En résumé, les expérimentations sur la restriction calorique confirment que : 1. Elle peut réduire de façon notable un large spectre de maladies graves. 2. Mais aussi fragiliser l'organisme, par conséquent favoriser les conditions d'apparition de certaines maladies. Nous allons donc nous concentrer sur la manière d'obtenir les bénéfices de la restriction calorique sans en subir les inconvénients.

Le régime de longévité

Ce régime, que j'ai élaboré en m'appuyant sur la méthode des cinq piliers, est à même de minimiser la survenue de maladies et de maximiser l'espérance de vie.

C'est en quelque sorte un condensé des habitudes alimentaires des groupes de centenaires, notamment ceux que nous suivons en Calabre, en collaboration avec Giuseppe Passarino, ceux qu'étudient Craig Willcox à Okinawa, Gary Fraser à Loma Linda (Californie) et Dan Buettner au Costa Rica et en Grèce. Les recommandations qui en découlent correspondant aux résultats de recherches réalisées par diverses équipes scientifiques dont la nôtre.

Je ne recommanderai pas une quantité idéale de calories car chaque personne a un métabolisme différent. En revanche, chacun peut évaluer la quantité de nourriture à consommer en tenant compte de son poids et de sa circonférence abdominale. (Je reviens sur ces aspects à la fin de l'ouvrage.)

1. Adoptez un régime pesco-végétarien : soit une alimentation essentiellement à base de végétaux (légumineuses, légumes, fruits, etc.) et de poisson, en limitant celui-ci à deux-trois repas par semaine et en évitant les poissons avec une concentration élevée de mercure (espadon, thon, mérrou, merlu). Après 65-70 ans, si vous commencez à perdre de la masse musculaire, de la force et du poids, introduisez dans votre alimentation plus de poisson et des aliments d'origine animale : œufs, fromages et yaourts de brebis ou de chèvre.

2. Mangez peu de protéines mais en quantité suffisante : consommez chaque jour environ 0,7-0,8 grammes de protéines par

kilo de poids corporel. Si vous pesez 45 kilos, il vous faudra environ 37 grammes de protéines par jour, dont 30 grammes devront être consommés en un seul repas pour maximiser la synthèse musculaire. Si vous pesez 90-100 kilos et avez 35 % de masse grasseuse, 60 grammes par jour sont suffisants car les cellules adipeuses sont moins gourmandes en protéines que les muscles. À partir de 65-70 ans, si vous avez perdu du poids et de la masse musculaire, augmentez légèrement la consommation de protéines : 10 à 20 % supplémentaires seront suffisants dans la majorité des cas (environ 5 à 10 grammes de protéines en plus par jour).

3. Réduisez drastiquement les mauvaises graisses et les sucres simples, et augmentez les bonnes graisses et les glucides complexes : une alimentation équilibrée doit être riche en bonnes graisses, c'est-à-dire en graisses insaturées, que vous trouvez par exemple dans le saumon, les amandes et les noix, et très pauvre en graisses saturées, hydrogénées et trans, contenues dans les viandes, le beurre, etc. Elle doit être riche en glucides complexes comme ceux que fournissent le pain complet, les légumineuses et les légumes, mais aussi limitée en aliments comme les pâtes, le riz, le pain, et les jus de fruits, facilement convertis en sucres une fois dans l'intestin. Enfin, elle doit être riche en protéines végétales, mais pauvre en protéines animales pour minimiser leurs effets délétères sur la santé et le vieillissement.

4. Donnez à votre corps tous les nutriments nécessaires : imaginez que le corps humain soit une armée de soldats en lutte constante contre l'ennemi (en l'occurrence, l'oxygène et les autres molécules qui endommagent l'ADN et les cellules, mais aussi les bactéries et les virus qui cherchent à vaincre le système immunitaire). Tout comme les soldats ont besoin de munitions, d'équipement et de ravitaillement pour gagner la guerre, le corps a besoin de protéines, d'acides gras essentiels (oméga 3 et oméga 6), de minéraux, de vitamines, mais aussi d'un apport suffisant de sucres qui l'aident à livrer les différentes batailles qui ont lieu à l'intérieur et à l'extérieur des cellules. Quand la quantité de nutriments comme les oméga 3, les protéines, la vitamine B12, le zinc et le calcium devient insuffisante, les systèmes de réparation, de substitution et de défense de l'organisme peuvent arrêter de travailler ou travailler à un rythme moins soutenu. Conséquence : les dégradations s'accumulent et les champignons, les bactéries et les virus prolifèrent⁷. En annexe, vous trouverez une liste d'aliments riches de tous les nutriments importants, ainsi que des exemples de repas sur deux semaines. Par sécurité, prenez tous les trois jours une gélule d'un complexe de vitamines et de minéraux et une gélule d'huile de poisson pour l'apport en oméga 3. Choisissez des laboratoires sérieux, référencés,

qui font généralement des contrôles qualité garantissant la provenance et la stabilité de leurs nutriments.

5. Mangez ce que mangeaient déjà vos ancêtres : sans surprise, c'est dans une nourriture variée qu'on puise tous les nutriments nécessaires au bon entretien de la vie. Et il est préférable, autant que faire se peut, d'aller les chercher dans les aliments déjà présents sur les tables de nos parents, grands-parents et arrière-grands-parents. L'organisme humain est le résultat de milliards d'années d'évolution, laquelle a contribué à sélectionner, durant ce dernier millénaire, les individus les plus adaptés à leur environnement et les aliments les plus appropriés à leurs génotypes. Par exemple, dans bien des pays du nord de l'Europe où l'on consomme beaucoup de lait, l'intolérance au lactose (problème de digestion du sucre contenu dans le lait et ses produits dérivés) est relativement rare, alors qu'elle est très courante dans les pays du sud de l'Europe et d'Asie, où la consommation de lait est historiquement inhabituelle. Un Japonais qui vit aux États-Unis et décide de boire pour la première fois du lait, alors qu'il n'y en avait probablement pas, ou que très rarement, sur la table de ses aïeux, aura des problèmes digestifs. Si vous décidez de manger des aliments contenant du lactose, ou du chou kale, du quinoa, du curcuma, demandez-vous si votre famille en consommait. Si ce n'est pas le cas, mieux vaut les éviter ou ne les consommer qu'occasionnellement, parce qu'ils peuvent favoriser l'apparition d'intolérances, voire d'affections auto-immunes, comme celles que développent certaines personnes intolérantes au gluten (maladie cœliaque). Bien que les mécanismes ne soient pas encore complètement élucidés, la consommation d'aliments inadaptés pourrait être associée à de nombreuses maladies auto-immunes, telles la maladie de Crohn, la colite, le diabète de type 1, etc.

6. À moins que votre tour de taille et votre poids ne soient dans la norme ou juste sous, prenez deux repas par jour plus une collation : soit un petit-déjeuner, un repas principal (1 200 calories) et une collation à faible teneur en calories et en sucres mais nourrissante. **Si vous êtes dans la norme, ou si votre poids et votre masse musculaire sont insuffisants, ou si vous perdez du poids sans le vouloir, prenez trois repas par jour plus une collation peu calorique mais nourrissante.** L'une des erreurs les plus fréquentes dans les indications nutritionnelles courantes est de confondre ce qui fonctionne en théorie et en pratique. Nous entendons souvent dire que nous devrions plutôt faire cinq à six petits repas par jour pour conserver la ligne. Outre que nous n'avons pas de preuves suffisantes sur les bienfaits de ce fractionnement sur le poids, il est difficile pour la plupart des personnes de réguler la quantité de nourriture en mangeant aussi souvent. Si les six petits repas, qui *a priori* devraient

comprendre 300 calories chacun, en contiennent ne serait-ce que cinq de plus, cela équivaut à 30 calories de plus par jour, 900 calories de plus par mois, soit 1,5 kilo de masse grasseuse en plus chaque année. Il n'est pas surprenant qu'à l'époque où cette recommandation a été suivie en masse on ait vu le nombre de personnes en surpoids ou obèses atteindre un record aux États-Unis : 70 %. Alors qu'en prenant chaque jour deux repas (dont un seul repas principal) plus une collation, il devient plus difficile de manger excessivement, surtout si notre régime alimentaire est à base de végétaux et de poisson – il faut une grande quantité de légumineuses et de légumes pour atteindre les 1 200 calories que le repas principal doit fournir au corps. La valeur nutritive des aliments et le volume de nourriture ingérée envoient des signaux de satiété à l'estomac comme au cerveau.

Les personnes âgées ou malades gagneront à fractionner l'unique repas principal en deux repas moins copieux pour éviter les problèmes digestifs. Les personnes âgées qui ont tendance à perdre du poids à prendre trois repas par jour plus une collation. Pour les personnes qui souhaitent perdre du poids ou ont tendance à en prendre, l'idéal est de consommer : a) un petit-déjeuner ; b) un repas principal (déjeuner ou dîner) ; c) une collation qui contient moins de 100 calories et moins de 3-5 grammes de sucres l'après-midi ; d) une collation de moins de 100 calories et moins de 3-5 grammes de sucres pour remplacer le déjeuner ou le dîner. (Éviter de sauter le petit-déjeuner : de nombreuses études ont prouvé que cette habitude était associée à une augmentation du risque de maladies liées au vieillissement⁸.) Ne pas déjeuner fait gagner du temps et de l'énergie, mais a un revers : consommer la plupart des calories au dîner peut entraîner des troubles digestifs et du sommeil chez de nombreuses personnes. Ne pas dîner permet de mieux dormir et pour certains d'éviter le reflux gastrique, mais a un inconvénient : celui de ne pas profiter pleinement de l'un des grands moments de sociabilité de la journée.

7. Répartissez vos repas sur un maximum de douze heures : une autre habitude adoptée par de nombreux groupes de centaines, dont l'efficacité a été corroborée par les études sur des animaux et sur l'homme⁹, est la réduction du nombre d'heures dans lesquelles prendre ses repas : mangez dans un intervalle de douze heures, et si possible moins. Par exemple, prenez le petit-déjeuner après 8 heures et dînez avant 20 heures. Une réduction de cette fourchette (dix heures ou moins) facilite même la perte de poids¹⁰, mais elle est beaucoup plus difficile à respecter et pourrait augmenter le risque d'effets indésirables comme l'apparition de calculs biliaires ou de pathologies cardiovasculaires¹¹. Il est préférable de ne pas manger pendant les trois ou quatre heures qui précèdent le coucher¹².

8. Pratiquez périodiquement une diète prolongée : les personnes

âgées de moins de 65-70 ans qui ne sont pas affaiblies, malnutries ou atteintes de quelque pathologie, devraient pratiquer deux fois par an (ou davantage), pendant cinq jours, une *Fasting-Mimicking Diet* (FMD) à teneur calorique relativement élevée (cf. chap. VI). La plupart des religions préconisent la pratique du jeûne, mais ces coutumes ont été simplifiées ou pour certaines abandonnées. (Au chapitre VI, j'exposerai les remarquables effets de la *Fasting-Mimicking Diet* périodique, sur cinq jours.)

9. Respectez les huit recommandations précédentes de sorte à maîtriser votre poids et votre circonférence abdominale : une étude scientifique menée pendant dix ans sur 359 000 Européens adultes a conclu que l'augmentation de la circonférence et de la graisse abdominales était associée à une plus grande incidence de diabète, à une élévation de la tension artérielle et du taux de cholestérol, et à un risque de troubles cardiovasculaires¹³. Rappelons qu'un tour de taille supérieur à 102 cm chez les hommes et 89 chez les femmes double le risque de mort prématurée ; un tour de taille salubre est inférieur à 86 cm chez les hommes et 71 chez les femmes.

Pour la majorité d'entre nous, le régime de longévité revient à substituer un nombre limité d'aliments à d'autres tout aussi appétissants, sinon plus. À la longue, tous les régimes échouent parce qu'ils préconisent un changement trop important des habitudes alimentaires sur le long terme. Par exemple, beaucoup de nouveaux régimes prescrivent une faible consommation de glucides, pourtant les aliments riches en glucides sont parmi les plus appréciés, qu'il s'agisse des pommes de terre pour les populations nord-européennes, des pâtes pour les Italiens et les Américains, ou du riz pour les Asiatiques. Aussi les régimes pauvres en glucides, qui ne sont en outre pas associés à une réduction de la mortalité ou à un allongement de la durée de vie, finissent-ils par être abandonnés par la plupart des gens. Le régime de longévité a des similitudes avec les régimes alimentaires communément adoptés par des Américains, des Européens, des Océaniens et des Asiatiques, ce qui le rend facile à suivre presque partout dans le monde.

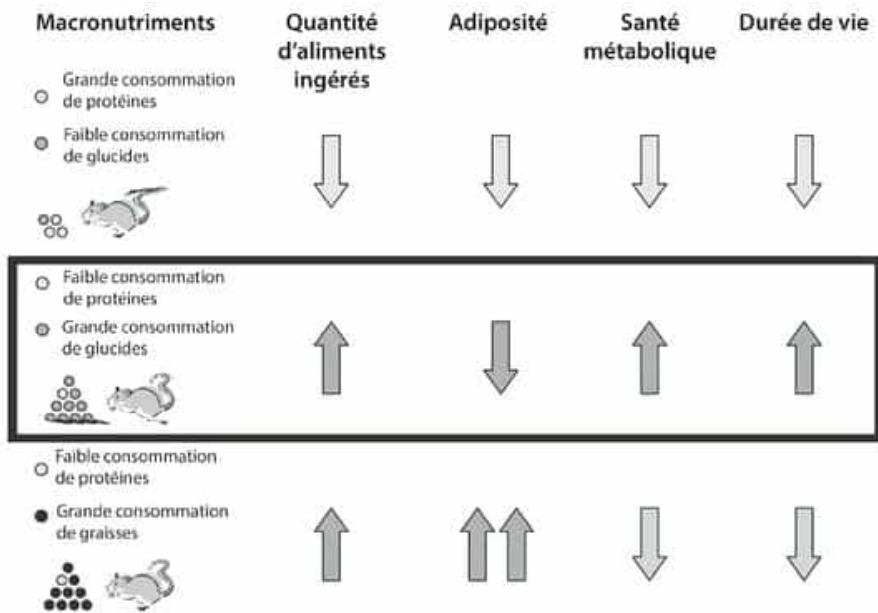
Les cinq piliers du régime de longévité

Premier pilier : recherche fondamentale et juventologie/ biogérontologie

Il est difficile de mener des études sur les régimes alimentaires humains à partir de la souris et des organismes simples. Néanmoins, la

recherche fondamentale nous apporte une compréhension essentielle des liens entre les composants alimentaires, le vieillissement et les maladies. Nous savons par exemple que les protéines (acides aminés) accélèrent de manière significative le vieillissement dans la plupart des micro-organismes et organismes testés, notamment la levure, la mouche et la souris. Nous savons aussi que, chez la souris, le facteur de croissance IGF-1 et les gènes Tor-S6K, activés par la consommation de protéines, sont désormais largement considérés comme les principaux promoteurs du vieillissement et des maladies qui en découlent¹⁴. Dans une étude récente, qui mettait à l'épreuve plusieurs combinaisons alimentaires, les souris suivant un régime faible en protéines et riche en glucides sont celles qui ont vécu le plus longtemps. Tandis que celles soumises à un régime riche en protéines et pauvre en glucides ont perdu du poids, certes, mais ont vécu moins longtemps et développé plus de maladies¹⁵ (cf. fig. 4.2, ci-contre).

Nous avons montré récemment qu'il suffisait de réduire les protéines pour que les souris développent moins de mélanomes et de cancers mammaires¹⁶. Et lorsqu'une tumeur est avérée, celle-ci progresse plus lentement si les animaux consomment moins de protéines. Les données scientifiques viennent aussi confirmer l'impact des périodes de restriction calorique et du jeûne périodique prolongé dans l'allongement de la durée de vie et la réduction des maladies liées au vieillissement¹⁷. Dernièrement, nous avons établi que des taux de sucre élevés rendent l'organisme de la souris, et particulièrement certaines cellules cardiaques, plus sensibles à la toxicité de la chimiothérapie, confirmant notre hypothèse sur le caractère vulnérabilisant du sucre¹⁸. En résumé, la recherche en biogérontologie souligne que les protéines et les sucres sont des facteurs de pro-
vieillissement.



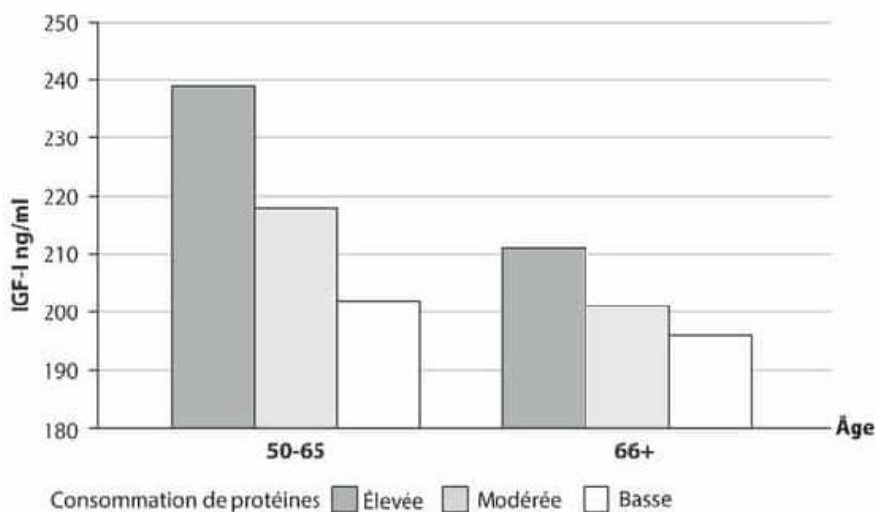
4.2. Une faible consommation de protéines et une grande consommation de glucides complexes augmentent considérablement la longévité des souris.

Deuxième pilier : épidémiologie

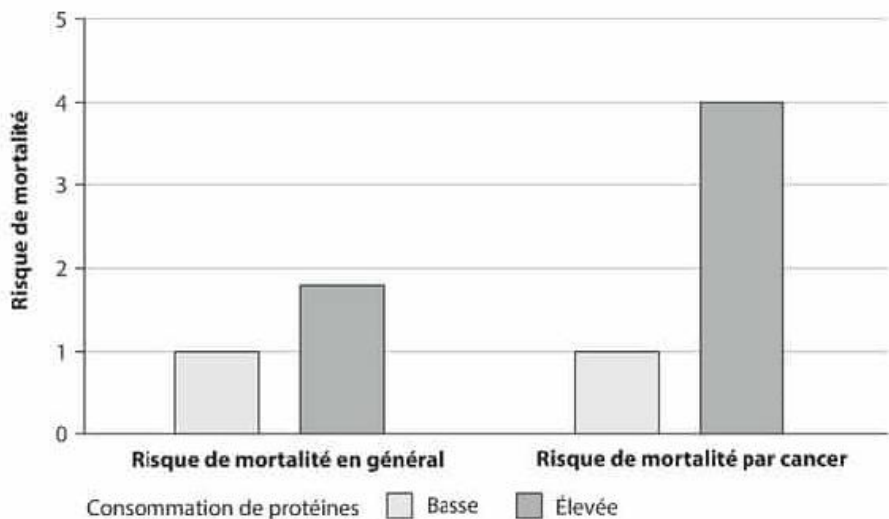
La majorité des études conduites sur de larges échantillons de population indiquent qu'il existe une relation entre longévité et prévention des maladies *et* régime faible en protéines, à base de végétaux et de poisson, riche en glucides complexes, en huile d'olive et en fruits à coque. Ainsi, l'étude épidémiologique que nous avons réalisée sur six mille Américains confirme qu'un régime à haute teneur en protéines est associé à des taux plus élevés d'IGF-1, facteur de vieillissement (cf. fig. 4.3, ci-contre) ; mais aussi à une augmentation de 75 % de la mortalité totale et à trois-quatre fois plus de décès par cancer, comparativement au régime que nous recommandons, faiblement protéiné et essentiellement végétarien (cf. fig. 4.4, ci-contre)¹⁹. Et contrairement à ce que T. Colin Campbell a exposé dans son ouvrage *le Rapport Campbell*, un régime à faible teneur en protéines semble avoir seulement des effets bénéfiques avant 65-70 ans (cf. fig. 4.3).

Une étude de l'université Harvard sur 130 000 médecins et infirmières montre qu'un régime faible en glucides, riche en graisses animales et en protéines, est associé à une plus forte mortalité, soit

totale, soit par cancer ou pathologies cardiovasculaires²⁰ – ce qui concorde avec notre étude. Dans la lignée de notre étude sur la teneur en protéines, un suivi de la population étudiée par les chercheurs d'Harvard, auquel j'ai été associé, a lui aussi établi qu'une alimentation à faible teneur en glucides et haute teneur en protéines animales induisait une augmentation du taux de mortalité par maladies cardiovasculaires. Une autre étude, sur 40 000 hommes, confirme qu'un régime alimentaire pauvre en glucides et très riche en protéines animales double l'incidence de diabète²¹ – ce que notre étude a là encore confirmé. De nombreuses études épidémiologiques associent des taux sanguins élevés d'IGF-1 à une incidence deux fois supérieure, voire davantage, de cancers du sein, de la prostate, etc.²². Puisque nous savons que la consommation de protéines est le régulateur-clé des taux d'IGF-1 et que la consommation de protéines animales va généralement de pair avec celle de graisses saturées d'origine animale, ces études renforcent sensiblement le lien entre une consommation élevée de protéines et de graisses saturées et l'incidence de cancers et du diabète.



4.3. Des taux élevés d'IGF-1 (facteur de croissance), susceptibles d'induire pro-vieillesse et cancer, sont décelés uniquement chez les personnes consommant beaucoup de protéines avant 65 ans.



4.4. Une consommation élevée de protéines jusqu'à l'âge de 65 ans est associée à une augmentation de 75 % du risque de mortalité, et multiplie par quatre le risque de mortalité par cancer.

Elles soulignent aussi le rôle fondamental de l'alimentation dans la prévention des maladies : certaines populations, carencées en vitamines, ont une propension plus grande à développer certaines maladies. Ainsi, la carence en vitamine D est associée à un risque accru de diabète et de maladies auto-immunes et cardiovasculaires²³.

Troisième pilier : études cliniques

Je l'ai souligné déjà, le *gold standard* pour démontrer les effets des aliments ou des habitudes alimentaires sur la longévité et les maladies, ce sont les essais cliniques randomisés et contrôlés, où les sujets sont répartis de façon aléatoire dans deux groupes : l'un (de contrôle) est soumis à un régime sans effet sur la santé ou sans effet précédemment connu, l'autre (expérimental) à un régime dont on attend un bénéfice supérieur pour la santé. Une étude randomisée à large spectre comparant le régime de longévité avec un régime standard n'a pas encore été effectuée, mais nous avons lancé plusieurs essais en vue d'atteindre cet objectif. Quoi qu'il en soit, de nombreuses études étayaient les recommandations que j'expose. Ainsi, même l'adoption périodique d'une alimentation à base de végétaux et pauvre en protéines peut réduire bien des marqueurs de risque de vieillissement et de maladie dans un groupe de personnes dont l'âge est compris entre 20 et 70 ans (cf. chap. vi). Ramon Estruch et ses

collègues, de la faculté de médecine de Barcelone, ont réalisé des essais randomisés sur plusieurs milliers de personnes exposées à un risque élevé de maladies cardiovasculaires, en les soumettant soit à un régime méditerranéen enrichi en huile d'olive (1 l/semaine), soit à un régime méditerranéen riche en fruits à coque (30 g/jour de noix, noisettes, amandes), soit, dans le cas du groupe contrôle, à un régime à teneur réduite en graisses. Résultat : les régimes méditerranéens enrichis en huile d'olive ou en fruits à coque ont été associés à une réduction des événements et de la mortalité cardiovasculaires²⁴. Une analyse de différentes études cliniques menées sur les fruits à coque montre qu'ils ont un effet protecteur²⁵. Une autre série d'essais cliniques corrobore le lien entre la consommation de protéines animales et l'augmentation des taux d'IGF-1, renforçant celui qui a été établi entre protéines, IGF-1, vieillissement et cancer.

Même si ce n'était pas dans le cadre d'un essai clinique randomisé, Satchidananda Panda et ses collègues, de l'Institut Salk d'études biologiques (San Diego), ont étudié les relations entre l'intervalle de temps quotidien durant lequel les repas sont pris, l'heure des repas, les cycles de sommeil et les facteurs de risque de maladies. Il en est ressorti que les personnes qui répartissaient leurs repas sur plus de douze heures, voire beaucoup plus, ont tiré profit d'une réduction de cet intervalle à moins de douze heures²⁶. À cela s'ajoute qu'une alimentation à base de glucides complexes et de bonnes graisses est la plus profitable, même pour contrôler son poids. Un régime à très faible teneur en glucides (moins de 10 % des calories) et à haute teneur en protéines (plus de 20 % des calories) et en graisses a été comparé à un régime à teneur modérée en glucides, semblable à celui des habitants d'Okinawa²⁷ : l'un et l'autre ont provoqué une perte de poids similaire. Mais le régime à très faible teneur en glucides a provoqué une perte en eau et en protéines bien supérieure, indiquant que son effet apparemment considérable sur la perte de poids correspond en réalité à une perte en eau et en muscle aussi importante que la perte de graisse.

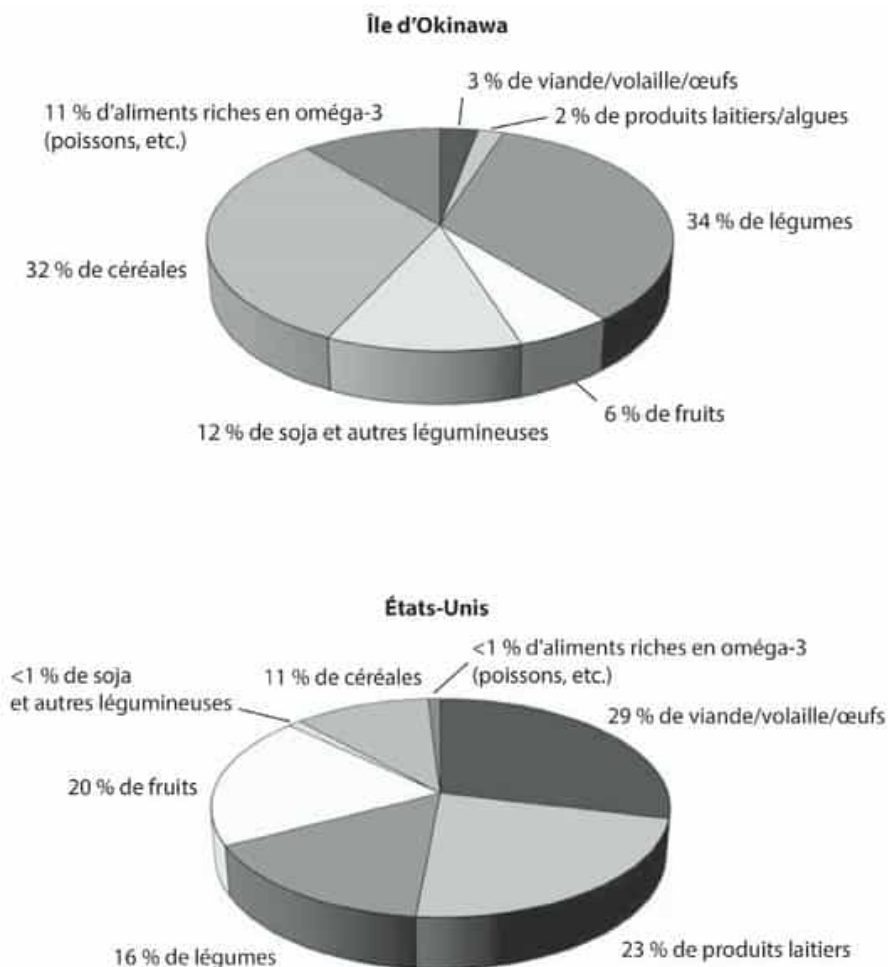
Quatrième pilier : étude des centenaires

Les régions du monde où la prévalence de centenaires est la plus importante – l'île d'Okinawa au Japon, Loma Linda en Californie, de petites villes calabraises et sardes en Italie, le Costa Rica et la Grèce – ont des régimes alimentaires aux traits communs : 1. essentiellement des végétaux, beaucoup de fruits à coque, un peu de poisson ; 2. très peu de protéines, de sucres, de graisses saturées ou trans ; 3. beaucoup de glucides complexes, issus de légumineuses et autres végétaux. La plupart de ces centenaires prennent deux ou trois repas par jour,

mangent légèrement le soir et souvent avant la tombée de la nuit. Généralement, ils consomment une variété limitée d'aliments, qui sont typiques de leur terre natale. Certaines circonstances les amènent parfois à modifier leur régime. Les habitants d'Okinawa mangent beaucoup moins qu'auparavant de patates douces violettes, qui étaient leur source principale de calories.

Okinawa

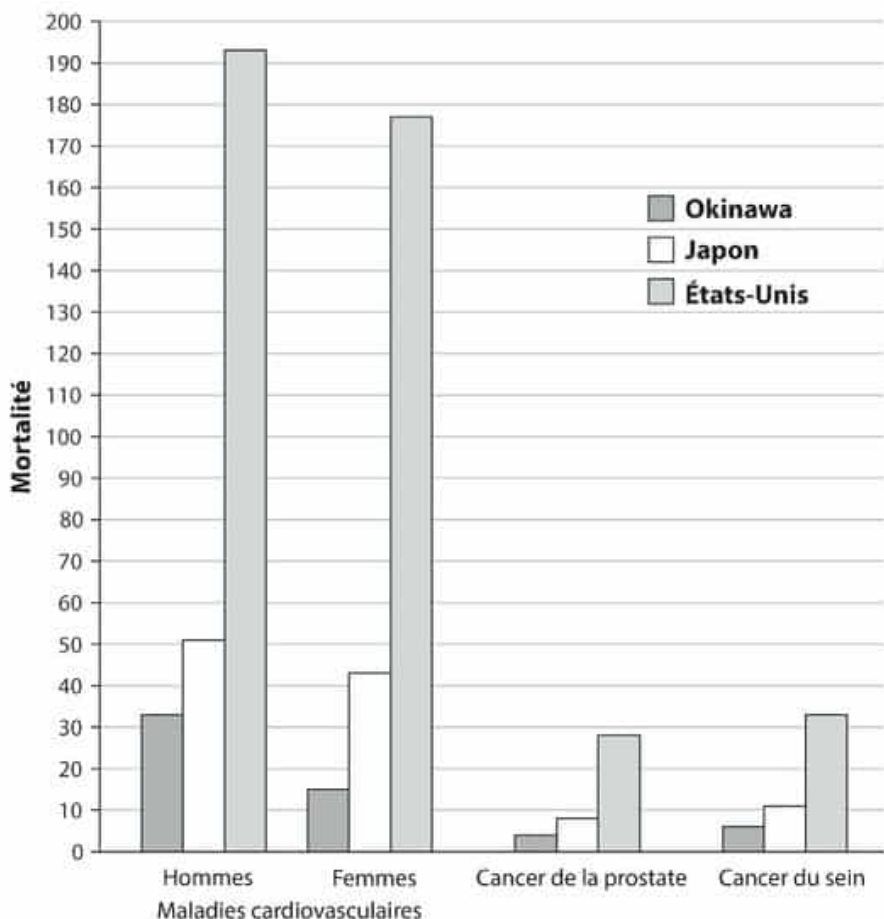
Le docteur Craig Willcox et ses collègues ont comparé les habitudes alimentaires de personnes âgées types d'Okinawa avec celles de personnes âgées types des États-Unis.



4.5. Habitudes alimentaires des personnes âgées d'Okinawa comparées à celles des Américains âgés (en % de poids).

Résultats : les Américains consomment dix fois plus de viande et trois fois plus de fruits, mais beaucoup moins de poisson, moitié moins de légumes et deux tiers de céréales en moins.

La figure 4.6 (ci-dessous) est éloquent : les habitants d'Okinawa ont beaucoup moins de tumeurs et de troubles cardiovasculaires que les Américains, mais aussi que les Japonais en général.



4.6. Décès par maladies cardiovasculaires et cancers (sur 100 000 personnes) : comparaison entre l'île d'Okinawa, le Japon et les États-Unis. B. J. Willcox *et al.*, "Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging : the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span", *Annals of the New York Academy of Science*, octobre 2007.

Willcox et ses collègues mentionnent également une réduction des démences séniles qui va de 30 à 50 % chez les habitants d'Okinawa, à tranches d'âge égales.

Outre le régime alimentaire, qu'est-ce qui fait que les habitants

d'Okinawa vivent aussi longtemps ? Willcox et son équipe pensent que l'activité physique est un autre élément fondamental. Sur l'île, elles vont du simple jardinage aux arts martiaux, en passant par la danse. J'ai observé le même phénomène dans trois "zones bleues" : Loma Linda, la Sardaigne et la Calabre. Je me souviens d'une visite faite à Craig il y a quelques années, toujours sur l'île d'Okinawa, et d'une femme qui, à 90 ans passés, dansait plusieurs fois par semaine avec une grande bouteille en équilibre sur la tête. Quand elle ne dansait pas, elle se délectait à jouer des instruments japonais traditionnels.

Willcox et ses collaborateurs rapportent aussi que les habitants d'Okinawa cultivent leur spiritualité ; en outre, ils s'en remettent autant aux médecins qu'aux chamanes. Les effets de la spiritualité sur la durée de vie sont moins établis que ceux du régime alimentaire, néanmoins on a pu constater la vitalité spirituelle des populations à grande longévité. De nombreuses études scientifiques suggèrent que la spiritualité a une efficacité dans la prévention et le traitement de certaines maladies et certains problèmes de santé. Mais après avoir écouté tant centaines, je crois que le dénominateur commun n'est pas la spiritualité en soi, mais plutôt le fait d'avoir un but, un goût prononcé pour la vie. Mon collègue James W. Vaupel, qui a fondé l'Institut Max-Planck de démographie, a une théorie : "Ce qu'ont en commun la plupart des personnes à grande longévité est leur ténacité : elles sont pugnaces et sont même capables de survivre à la mort de leurs propres enfants." C'est le cas de la Française Jeanne Calment, qui atteignit l'âge record de 122 ans, survécut à sa fille et à son petit-fils, arrêta de fumer à 117, pour la seule raison qu'elle ne parvenait plus à allumer ses cigarettes. "Si tu ne peux rien y faire, ne t'en soucie pas", disait-elle, ou "J'ai une seule ride, et je suis assise dessus." Elle réserva son meilleur trait d'esprit à un journaliste qui lui adressa en guise de salut : "Madame, j'espère vraiment vous revoir l'année prochaine" ; "Pourquoi ? Vous n'avez pourtant pas l'air malade", lui répondit-elle.

Bien qu'il soit difficile de quantifier tout cela en termes scientifiques, j'en conclus que certains centaines trouvent leur force en Dieu, d'autres dans leur famille, et beaucoup dans la joie de vivre, le plaisir de savourer un vin, voire tout simplement un œuf, parce qu'ils ont traversé des années de guerre et de famine durant lesquelles ils rêvaient d'en manger un. Ce qui me ramène à l'Italie et à deux personnes qui me sont très chères.

Salvatore Caruso et Molochio

Nous étions en 2006 et l'un de mes oncles, qui vit à Molochio, le petit village de deux mille âmes où ont grandi mes parents, me dit que Salvatore Caruso, *u ragiuniere* (le comptable), avait fêté ses 100 ans. "Pas mal", pensai-je. Salvatore était connu pour raconter de sacrées

histoires. Il avait même écrit un livre sur sa vie, riche de ses réflexions. Année après année, le nombre de centenaires augmentait dans le village. En 2010, ils n'étaient pas moins de quatre. Je revenais chaque été, convaincu que ce petit endroit perdu dans les montagnes de l'Aspromonte attendait mon pèlerinage annuel, et commençai cette année-là par rendre visite à Salvatore et à d'autres centenaires, à leur poser des questions sur leur mode de vie, leur alimentation.

Salvatore, qui était propriétaire d'un terrain planté d'oliviers, avait un credo qui ne le rendait pas très populaire : "Ni tabac, ni Bacchus, ni Vénus". Les centenaires racontent parfois des histoires très éloignées de la réalité. En vérité, Salvatore aimait le vin, avait été marié pendant de nombreuses années et avait eu des enfants. Je n'eus pas besoin de lui poser beaucoup de questions sur son régime alimentaire puisqu'il mangeait la même chose que mon grand-père : pain complet, olives, huile d'olive, amandes, filet de morue séché à l'air libre, tomates, et surtout "*pasta & vaianeia*" (pâtes aux légumes, notamment aux haricots) quasi quotidiennement. Les variantes de ce plat traditionnel sont d'ailleurs ce que je sers le plus souvent à ma table.

Pourquoi Salvatore, mon grand-père et tous les habitants du coin mangeaient-ils autant de haricots et d'olives ? Parce que ces légumes poussaient sur leur terre et que c'était tout ce qu'ils pouvaient s'offrir.

Autre lieu magique dans lequel je me rends chaque année, les Andes, au sud de l'Équateur. J'y étudie les villageois atteints du syndrome de Laron, en collaboration avec Jaime Guevara. Je me trouvais là-bas quand Stephen Hall m'interviewa pour un numéro du *National Geographic* consacré à la longévité (mai 2013). "Si tu veux vraiment rencontrer des personnes qui ont atteint un grand âge sans tomber malade, va dans le village natal de mes parents", lui dis-je. Stephen me posa quelques questions, puis pensa sans doute la même chose que moi, que la coïncidence était un peu trop opportune. À ma grande surprise, quelques mois plus tard, je reçus un courriel de Stephen : "Je suis à Molochio et je viens d'avoir la confirmation que sur deux mille habitants il y a quatre centenaires et quatre personnes âgées de 99 ans." C'est ainsi que les centenaires de ce village devinrent le sujet central de son article.

À Molochio toujours, avec le généticien Giuseppe Passarino nous avons observé un changement : ces centenaires vivent désormais avec les familles de leurs enfants qui ont adopté un style alimentaire plus moderne, riche en protéines et à base de produits d'origine animale. Aussi avons-nous émis l'hypothèse que cette transition, qui a généralement eu lieu quand ils avaient 80-90 ans, peut avoir contribué à leur extrême longévité. En d'autres termes, bien des centenaires ont pu ralentir leur vieillissement et optimiser leur état de santé parce qu'ils ont conservé pendant les soixante-dix/quatre-vingts premières

années de leur vie une alimentation riche en végétaux et pauvre en protéines, et sont passés ensuite à un régime plus riche en protéines et en aliments d'origine animale (œufs, poulet, lait, fromage). Ce qui, une fois encore, concorde avec nos découvertes selon lesquelles un faible apport en protéines est associé à la longévité et à une forte réduction du cancer chez les personnes de moins de 65 ans – cela ne se vérifie pas pour celles de plus de 66 ans²⁸. En effet, l'IGF-1 et d'autres hormones contribuant au vieillissement peuvent atteindre des taux très bas après 80 ans ; ce qui fait qu'un régime strictement moins riche en protéines est moins efficace contre le cancer et le diabète, et susceptible d'entraîner des dysfonctionnements immunitaires et des difficultés de cicatrisation. Le problème n'implique pas de changements complexes : il suffit d'adopter le régime de longévité jusqu'à 65-70 ans, puis d'augmenter graduellement – de 10 à 20 % – l'apport protéique et nutritif, de manière à conserver un juste poids et une force musculaire suffisante.



4.7. et 4.8. Avec Salvatore Caruso et Emma Morano.

Le cadeau le plus inattendu, et sans doute le plus grand, que nous font ces centenaires est leur capacité à se remémorer en quelques secondes cent ans d'aventures, de guerres et récits de toutes sortes, à nous surprendre et à nous faire rire. Un jour, un journaliste de la télévision française insista pour que je demande à une centenaire de Molochio à quelle fréquence elle mangeait de la viande rouge cinquante ans plus tôt. “Quoi donc ?” répondit-elle tout d’abord – elle n’avait pas compris la question posée. Puis, quand sa fille la lui traduisit dans le dialecte local, elle éclata de rire : “La viande ? s’exclama-t-elle. Bien sûr ! Un jour, mes amis et moi nous avons réussi à nous glisser dans un mariage, et nous en avons mangé.” Nous lui demandions à quel rythme elle mangeait de la viande, et elle nous répondait qu’elle n’en avait probablement mangé qu’une fois, en tant d’années.

Emma Morano

Parmi les rencontres exceptionnelles, il y eut celle d’Emma Morano, que j’ai eu la chance de côtoyer et de revoir une dernière fois peu avant sa mort. Elle vivait à Pallanza, au bord du lac Majeur. Elle est morte en 2017, à l’âge de 117 ans. Ce qui fait d’elle la plus vieille Italienne de l’histoire et, avant qu’elle ne disparaisse, la personne vivante la plus âgée au monde. Une journaliste du *New York Times* me demanda un jour de 2015 comment Emma, qui mangeait trois œufs par jour et souvent de la viande, pouvait être l’une des femmes les plus âgées de l’histoire de l’humanité. “Parlez à cent centenaires, et vous aurez cent élixirs de longévité différents²⁹”, lui ai-je répondu.

Je voulus néanmoins comprendre, et il apparut lors de nos entrevues que l’alimentation d’Emma, des décennies durant, avait été plus riche en végétaux, avait comporté quantité de riz et de minestrone, et qu’à un âge avancé elle avait mangé davantage d’ingrédients d’origine animale. Mais j’eus surtout la confirmation qu’Emma possédait probablement les “bons gènes”, qui multiplient la possibilité pour une personne d’atteindre 100 ans. Sa mère était morte à 94 ans et une de ses sœurs à 102, tandis que deux autres sœurs avaient atteint 98 ans ; même son frère avait plus de 90 ans. Il résulte de différentes publications scientifiques que les enfants des centenaires sont beaucoup moins affectés que la moyenne de la population par certaines maladies (la baisse est de 50 %) – hypertension, accidents vasculaires cérébraux (AVC), pathologies cardiaques et diabète –, et qu’il suffit d’avoir un parent qui vit au-delà de 87 ans pour réduire sa

probabilité d'avoir un cancer de 24 %³⁰. Les Équatoriens atteints du syndrome de Laron sont un autre exemple du rôle des gènes. J'ajouterai qu'Emma Morano était entre les mains d'un remarquable médecin, le docteur Carlo Bava, qui a contribué à sa longévité par de bonnes décisions médicales pendant trente ans.

Les scientifiques sont à l'œuvre. Ils tentent d'inventer des médicaments capables de produire les mêmes effets que certaines mutations génétiques sur la durée de vie, mais ceux-ci ne seront pas disponibles avant longtemps. En tout état de cause, l'alimentation demeure notre meilleur outil pour prévenir et soigner les maladies.

Emma avait pléthore de souvenirs, mais ceux dont elle m'a parlé le plus abondamment sont la mort de son fils, âgé d'à peine 7 mois, et du jour où elle a plié bagage et quitté son mari qui la maltraitait. Ces drames avaient eu lieu dans les années 1930, quatre-vingts ans auparavant. Je fus frappé aussi par son insistance à me voir manier précautionneusement son album de photographies : je devais être très attentif, me dit-elle, parce qu'elle en aurait besoin encore très longtemps.

En 2015, en prévision d'une visite à Emma, Franca Raucci, une chercheuse de mon équipe, m'avait proposé de lui offrir une écharpe. Une écharpe ? me dis-je. Peut-être pas. Mieux vaudrait quelque chose qui lui fasse vraiment plaisir. Et nous avons apporté à Emma un gâteau aux fruits. Quand je le lui ai donné, elle était fatiguée, absente, et n'a pas dit un mot, me laissant penser que Franca avait peut-être raison et que nous aurions dû lui offrir une écharpe. Cinq minutes plus tard, Emma mangeait avec enthousiasme. Dix minutes plus tard, elle avait terminé sa soupe, ses œufs, et dévoré le gâteau, mais de manière convenable, sans en faire tomber une miette.

Je n'ai pas étudié personnellement les centenaires de la région de Nuoro (Sardaigne), mais les chercheurs Gianni Pes, Michel Poulain et Luca Deiana, ainsi que le journaliste Dan Buettner, l'ont rendue célèbre dans le monde entier. Certains villages de la *zone bleue* sarde ont atteint des pourcentages de centenaires de l'ordre de sept pour 2 500 personnes, qui sont parmi les chiffres observés les plus élevés au monde. Peut-être même plus élevés qu'à Molochio.

Beaucoup de pays (en particulier la Russie et certains États d'Amérique du Sud) revendiquent l'appellation de *zones bleues* pour certaines de leurs régions et de compter un plus grand nombre encore de personnes à longévité record. Mais il s'agit souvent d'histoires inventées pour attirer les journalistes et, avec eux, l'argent que cette gloire peut apporter. Tandis que la longévité des Sardes a été établie par les démographes.

Vous ne serez pas surpris d'apprendre que les habitants les plus âgés de la *zone bleue* sarde suivent un régime majoritairement végétal :

légumineuses, légumes en grande quantité, pain complet, et *pecorino*, un fromage au lait de brebis riche en oméga-3, qu'ils produisent localement.

Loma Linda, terre californienne de la longévité

Quand le docteur Gary Fraser, de l'université de Loma Linda (qui se trouve à une heure de route de mon université à Los Angeles), a comparé la longévité des membres de l'Église adventiste avec celle de tous les autres habitants de l'État de Californie, il en a conclu que les hommes adventistes, qui sont végétariens, vivaient presque dix ans de plus que la moyenne des hommes californiens, tandis que les femmes adventistes, végétariennes également, vivaient elles six ans de plus que le reste des Californiennes³¹. Une fois encore, plus de surprise : les adventistes végétariens qui vivent le plus longtemps sont ceux qui consomment des fruits à coque au moins cinq fois par semaine, au minimum deux portions de légumes par jour et trois portions de légumineuses, si ce n'est plus, par semaine : ils vivent plus longtemps que leurs compatriotes et tombent rarement malades. Les adventistes californiens ont aussi comme caractéristique de dîner légèrement et en début de soirée, de pratiquer des exercices physiques et de conserver un poids et une circonférence abdominale idéaux. Même en Californie du Sud, l'épicentre des régimes à la mode, les Californiens les plus âgés sont ceux qui mangent beaucoup de légumes, de noix, amandes, etc., en deux ou trois repas qu'ils répartissent au maximum sur douze heures.

Cinquième pilier : étude des systèmes complexes

C'est clairement le pilier le plus abstrait de tous, mais il peut jouer un rôle important en nous aidant à déboucher sur de solides conclusions. L'étude des systèmes complexes, tels les voitures et les avions, nous permet de simplifier certaines fonctionnalités du corps humain pour mieux les comprendre. Ainsi pourrions-nous mieux envisager les effets de l'âge sur l'accroissement des besoins en protéines et en nourriture, observés chez les personnes âgées et fragiles (aux États-Unis notamment), ainsi que chez les centenaires, en considérant combien les voitures mal entretenues perdent leur efficacité énergétique avec les années. Autre analogie : l'alimentation d'une voiture ne consiste pas seulement en carburant, mais aussi en liquide de frein, de refroidissement, en huile de moteur, etc. Même si le radiateur n'est pas impliqué dans le déplacement de la voiture, son rôle – refroidir le moteur – est essentiel au bon fonctionnement de l'engin.

Qu'il s'agisse du corps humain ou d'une automobile, la mauvaise alimentation d'un système, même mineur, peut contribuer à accélérer

le vieillissement et peut-être même à ce que le système entier tombe en panne. La malnutrition chez l'homme équivaut à mettre dans une voiture des liquides erronés, ou de piètre qualité, ou en trop petites quantités. La voiture – comme le corps humain – a besoin de graisses, de liquide de frein, d'huile de moteur et d'essence. Si l'huile est de qualité médiocre ou inadéquate – comme les graisses saturées de notre alimentation –, le moteur peut s'user plus rapidement ou se détériorer irréversiblement. Un jour ou l'autre, les dommages mécaniques ou corporels entraîneront des problèmes plus ou moins graves qui devront être pris en charge – chez le garagiste ou chez le médecin.

En simplifiant la biochimie extrêmement complexe du corps humain, ces analogies nous aident à mettre en évidence le rapport fondamental entre les nutriments, leur fonction, le vieillissement et les maladies. Nous l'avons vu, l'excès de protéines, de graisses saturées et de sucres simples est nuisible au corps humain, qui a évolué dans un milieu où ces éléments étaient rarement disponibles en grandes quantités sur de longues périodes.

En résumé³²

Adoptez un régime végétarien en ajoutant du poisson au minimum deux fois par semaine et au maximum trois fois.

1. Choisissez des poissons, mollusques et crustacés à teneur élevée en oméga-3/6 et/ou vitamine B12 (saumon, anchois, sardines, cabillaud, dorade, truite, coques, crevettes). Éviter ceux qui ont une concentration élevée de mercure, notamment le thon et l'espadon.

2. Réduisez le plus possible les graisses saturées (animales et végétales) et les sucres simples.

3. Consommez, comme source principale de protéines, des haricots, des pois chiches, des petits pois et d'autres légumineuses.

4. Jusqu'à l'âge de 65-70 ans, limitez la consommation de protéines (0,7-0,8 gramme par kilo de poids corporel, soit 35-40 grammes de protéines par jour pour une personne de 50 kg et 60 grammes de protéines par jour pour une personne de 100 kg si un tiers de son poids environ est constitué de graisse). Après 65-70 ans, augmentez légèrement la consommation de protéines de manière à ne pas perdre de masse musculaire : ajoutez du poisson, des œufs, de la viande blanche, des produits issus du lait de chèvre ou de brebis.

5. Consommez de grandes quantités de glucides complexes (céréales complètes, tomates, brocolis, carottes, légumineuses, etc.).

6. Consommez de l'huile d'olive en assez grande quantité (50 ml par jour) et une poignée de noix, et/ou d'amandes, et/ou de noisettes.

7. Suivez un régime riche en vitamines et en minéraux et complétez-

le tous les trois jours en absorbant une gélule/ comprimé d'un complexe de vitamines et de minéraux de grande qualité.

8. Décidez du nombre de repas que vous ferez par jour – 2 ou 3 – en vous fondant sur votre âge, votre poids et votre circonférence abdominale. (Les personnes diabétiques peuvent aussi se reporter au chap. VIII.) Pour les personnes en surpoids ou qui tendent à prendre du poids, il est conseillé de faire deux repas par jour : petit-déjeuner et déjeuner ou dîner, plus deux collations de moins de 100 calories chacune et à faible teneur en sucres (moins de 3-5 grammes), dont l'une remplace un repas. Aux personnes de poids normal ou qui tendent à perdre facilement du poids, et à celles de plus de 65 ans et de poids normal, il est recommandé de prendre trois repas par jour, plus une collation de moins de 100 calories et à faible teneur en sucres (moins de 3-5 grammes).

9. Répartissez les repas sur un maximum de douze heures par jour (commencez, par exemple, après 8 heures et finissez avant 20 heures, ou après 9 heures et avant 21 heures).

10. Ne mangez rien trois à quatre heures avant d'aller vous coucher.

11. Soumettez-vous périodiquement à des cycles de cinq jours de *Fasting-Mimicking Diet*, en moyenne tous les un à six mois, selon vos propres besoins et les conseils d'un médecin (cf. chap. VI).

12. Privilégiez les aliments que mangeaient déjà vos ancêtres.

1 B. Krachler *et al.*, "Reported food intake and distribution of body fat : a repeated cross-sectional study", *Nutrition Journal*, décembre 2006.

2 K. Foster-Powell, S. H. A. Holt, J. C. Brand-Miller, "International Table of Glycemic Index and Glycemic Load Values : 2002", *The American Journal of Clinical Nutrition*, janvier 2002.

3 B. Frei, B. N. Ames, J. B. Blumberg, W. C. Willett, "Enough is enough", *Annals of Internal Medicine*, juin 2014.

4 W. G. Christen *et al.*, "Design of Physicians Health Study II – a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials", *Annual Epidemiological*, février 2000. W. G. Christen *et al.*, "Effects of multivitamin supplement on cataract and age-related macular degeneration in a randomized trial of male physicians", *Ophthalmology*, février 2014.

5 D. Belsky, A. Caspi *et al.*, "Quantification of biological aging in young adults", *PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences)*, juillet 2015.

6 L. Fontana, L. Partridge, V. D. Longo, "Extending healthy life span – from yeast to humans", *Science*, avril 2010.

7 C. Aranow, "Vitamin D and the immune system", *Journal of Investigative Medicine : the official publication of the American federation for clinical research*, août 2011. M. J. Rodrigo *et al.*, "Vitamins effects on the immune system : vitamins A and D take centre stage", *Nature reviews. Immunology*, septembre 2008. L. Wardwell *et al.*, "Nutrient intake and immune function of elderly subjects", *Journal of the American Dietetic Association*, décembre 2008.

8 L. E. Cahill *et al.*, "A prospective study of breakfast eating and incident coronary

heart disease in a cohort of male U.S. health professionals”, *Circulation*, juillet 2013.

1. Uzhova *et al.*, “The importance of breakfast in atherosclerosis disease : insights from the PESA study”, *Journal of the American College of Cardiology*, octobre 2017.

9 S. Gill, S. Panda, “A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits”, *Cell Metabolism*, novembre 2015.

10 *Ibid.*

11 R. Sichieri, J. E. Everhart, H. Roth ; “A prospective study of hospitalization with gallstones disease among women : role of dietary factors, fasting period and dieting”, *American Journal of Public Health*, juillet 1991. L. E. Cahill *et al.*, art. cité p. 95.

12 K. J. Reid, K. G. Baron, P. C. Zee, “Meal timing influences daily caloric intake in healthy adults”, *Nutrition Research* (New York, NY), novembre 2014. K. G. Baron *et al.*, “Contribution of evening macronutrient intake to total caloric intake and body mass index”, *Appetite*, janvier 2013.

13 T. Pischon *et al.*, “General and abdominal adiposity and risk of death in Europe”, *The New England Journal of Medicine*, novembre 2008.

14 L. Fontana, L. Partridge, V. D. Longo, art. cité p. 87.

15 S. M. Solon-Biet, “The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitumfed mice”, *Cell Metabolism*, mars 2014.

16 M. Levine *et al.*, + V. D. Longo, “Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population”, *Cell Metabolism*, mars 2014.

17 S. Brandhorst, I. Y. Choi *et al.*, + V. D. Longo, “A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan”, *Cell Metabolism*, juillet 2015.

18 S. Di Biase, H. S. Shim, K. H. Kim, M. Vinciguerra, F. Rappa, M. Wei *et al.*, + V. D. Longo, “Fasting regulates EGR1 and protects from glucose -and dexamethasone-dependent sensitization to chemotherapy”, *PLoS Biology*, mars 2017.

19 M. Levine *et al.*, + V. D. Longo, art. cité p. 98.

20 T. T. Fung, R. M. van Dam, S. E. Hankinson, M. Stampfer, W. C. Willett, F. B. Hu, “Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality : two cohort studies”, *Annals of Internal Medicine*, septembre 2010.

21 L. de Koning *et al.*, “Low-carbohydrate diet scores and risk of type 2 diabetes in men”, *American Journal of Clinical Nutrition*, avril 2011.

22 M. Pollack, “Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia”, *Nature Reviews Cancer*, décembre 2008.

23 S. Wang, “Epidemiology of vitamin D in health and disease”, *Nutrition Research Reviews*, octobre 2009.

24 R. Estruch *et al.*, “Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet”, *The New England Journal of Medicine*, avril 2013. (Je reviens sur cette étude clinique dans le chap. 9, p. 210.)

25 Y. Bao, J. Han, F. B. Hu, E. L. Giovannucci, M. J. Stampfer, W. C. Willett, C. S. Fuchs, “Association of nut consumption with total and cause-specific mortality”, *The New England Journal of Medicine*, novembre 2013.

26 S. Gill, S. Panda, art. cité p. 95.

27 M. U. Yang, T. B. Van Itallie, “Composition of weight lost during short-term weight reduction. Metabolic responses of obese subjects to starvation and low-calorie ketogenic and nonketogenic diets”, *Journal of Clinical Investigation*, septembre 1976.

28 M. Levine M, *et al.*, + V. D. Longo, art. cité p. 98.

29 E. Polovedo, “Raw eggs and no husband since '38 keep her young at 115”, *New York Times*, 15 février 2015.

30 A. Dutta *et al.*, “Longer lived parents : protective associations with cancer incidence and overall mortality”, *The Journals of Gerontology Series A : Biological Sciences and Medical Sciences*, novembre 2013.

31 G. E. Fraser *et al.*, “Ten years of life is a matter of choice ?”, *Archives of Internal Medicine*, juillet 2001.

32 Se référer aussi au programme alimentaire de deux semaines et aux tableaux en annexe, p. 279.

V

ACTIVITÉ PHYSIQUE ET LONGÉVITÉ

La leçon des centenaires

En examinant les supercentenaires, mais aussi notre famille proche et lointaine, nous pouvons tomber sur des phénomènes, des personnes qui mangent tout et n'importe quoi, mènent une vie sédentaire, bougent peu, et atteignent pourtant un âge vénérable. Mon collègue Nir Barzilai, de la faculté de médecine Albert Einstein, a étudié les centenaires juifs ashkénazes de New York, qui ne songent jamais à faire de sport mais vivent pourtant très âgés. Nous l'avons vu, alimentation mise à part, le facteur le plus déterminant pour la longévité d'un individu est son patrimoine génétique. Nous le savons avec certitude parce que nous avons identifié les mutations génétiques qui, aussi bien chez la souris que chez certains êtres humains, entraînent un degré de protection élevé contre les maladies liées au vieillissement. Nous le savons aussi car le chimpanzé, qui a en moyenne une espérance de vie de cinquante ans, peut suivre un régime parfait et avoir une activité physique importante, il ne vivra jamais autant qu'un homme, bien qu'ils aient 98 % de gènes en commun.

La majorité des personnes qui atteignent l'âge de 100 ans en bonne santé sont actives ou très actives jusqu'à un âge avancé, même si nombre d'entre elles ne savent pas ce qu'est un "exercice physique".

À Okinawa, on m'a rapporté l'histoire de pêcheurs qui ne cessent jamais de travailler, et j'ai vu de mes yeux une femme de plus de 90 ans danser plusieurs fois par semaine avec une lourde bouteille sur la tête. En Calabre, Salvatore Caruso, 110 ans, m'a raconté qu'il se rendait tous les jours à pied dans son oliveraie et combien dur était le travail de l'oléiculteur. À Loma Linda (Californie), les centenaires adventistes sont célèbres pour leur activité physique (marche rapide et gymnastique)¹. Lorsque Dan Buettner demanda aux Costaricains les plus âgés quel était leur secret, il apprit que c'était le plaisir qu'ils

avaient pris toute leur vie à travailler physiquement ; quant aux bergers sardes, il découvrit après avoir fouillé la question qu'ils parcouraient au moins huit kilomètres par jour dans leurs collines².

Quel est le type d'exercice optimal pour la santé et la longévité ? Celui que vous préférez, mais aussi celui que vous parvenez à intégrer facilement à votre quotidien et que vous pourrez poursuivre jusqu'à 100 ans ou plus. Bien des habitants d'Okinawa pratiquent des arts martiaux, en particulier une de leur forme douce, le *taikyoku ken* (forme japonaise de *tai chi chuan*). Ce n'est pas tant le type d'exercice physique qui importe que le fait que le corps tout entier effectue des mouvements plus intenses au moins cinq à dix heures par semaine.

Revenons aux systèmes complexes, en prenant le cas des voitures. Personne ne désire acheter un véhicule de cinq ans ayant parcouru plus de 150 000 kilomètres, en raison des dommages qu'il aura sûrement subis durant ces années d'utilisation intense. Il est possible de changer plusieurs pièces, de repeindre la carrosserie, mais pas de modifier la voiture de fond en comble, et, si elle a trop servi, elle risque de rendre l'âme. Il en va de même du corps humain. L'exercice physique est important, mais sans excès toutefois, car les genoux, les hanches, les doigts, etc., peuvent subir de graves dommages, *a fortiori* s'ils sont déjà fragilisés. Naturellement, un certain type de mouvements et une alimentation appropriée peuvent aider certains tissus à se régénérer et à guérir. Bonne nouvelle, le corps humain est avantagé par rapport à l'automobile...

Optimiser l'activité physique pour augmenter la longévité

1. Pratiquez la marche rapide au moins une heure par jour.

Les êtres humains ont toujours marché. Aujourd'hui, nous utilisons des machines pour tout : des voitures aux ascenseurs, des lave-linge aux lave-vaisselle. Pour marcher une heure par jour, il suffit de choisir un café ou un restaurant qui se trouve à quinze minutes à pied de son lieu de travail et de faire en sorte d'y aller deux fois par jour ; et le week-end, de se rendre à pied là où on va normalement en voiture. Chaque année, j'emmène mes étudiants de UCLA à Gênes, en Italie. Le premier jour, nous visitons la ville à pied, et je leur demande de continuer à marcher pendant les trois semaines de séjour, où qu'ils aillent. Ni voiture, ni ascenseur, ni escalier mécanique. Au terme de leur séjour, ils ont appris à connaître la ville à pied ; ils se rendent compte que

c'est très agréable et qu'ils se sentent bien mieux.

2. Pédalez, courez ou nagez pendant trente à quarante minutes un jour sur deux, et deux heures le week-end.

L'idéal est d'avoir deux vélos, un d'appartement, un pour l'extérieur. Si vous pouvez sortir, sortez ; si c'est impossible, utilisez le vélo d'appartement, en choisissant une vitesse élevée pour augmenter l'intensité de l'effort physique. Après dix minutes à un rythme soutenu, vous devriez être en nage. Si vous pédalez sur la route, tentez de gravir des côtes pendant 10 à 15 minutes. Pédalez au moins 40 minutes tous les deux jours et 2 heures le week-end. La bicyclette est préférable à la course à pied en ce qu'elle exerce moins de pression sur les articulations. Une étude à long terme sur 45 coureurs de fond en bonne santé a fait apparaître que cette activité n'est pas associée à l'arthrose du genou ou à son augmentation³ ; les inconvénients que la course de fond (ou d'endurance) peut entraîner sont donc moins fréquents que ce qu'on a tendance à croire. Une autre étude, portant sur 74 752 personnes qui pratiquaient la course à pied depuis plus de sept ans, a montré que courir favorise la perte de poids et diminue le risque d'arthrose, notamment de la hanche⁴. Du point de vue des systèmes complexes, la bicyclette est préférable à la course à pied ; du point de vue de l'épidémiologie, la course a aussi des effets bénéfiques, bien qu'ils puissent varier considérablement chez les personnes qui continuent à la pratiquer en dépit de problèmes et de douleurs articulaires. La nage est une activité physique excellente, mais ses bénéfices sur la longévité ont été moins étudiés que ceux de la course à pied.

3. Utilisez vos muscles.

L'espèce humaine a évolué en marchant, courant, grimpant aux arbres, gravissant les montagnes, bref, en utilisant une grande variété de muscles de façon permanente. Des millénaires durant, nous ne pouvions compter que sur nos propres forces pour cultiver la terre, nous déplacer, laver, etc. Mais voilà que depuis un ou deux siècles, nous avons recours aux machines.

Chaque muscle de notre corps a besoin d'être souvent stimulé, parce que les muscles se développent et se fortifient en réponse aux sollicitations. Si par exemple vous n'utilisez pas vos muscles pendant un certain temps, monter rapidement six étages peut causer de vives douleurs musculaires aux jambes. La douleur est la preuve de lésions (ou microtraumatismes) musculaires. L'exercice physique active la production de cellules satellites (cellules souches musculaires) et ainsi

la croissance musculaire. Des muscles légèrement endommagés peuvent donc être reconstruits simplement par des exercices quotidiens capables de les stimuler. Mais une blessure mineure peut devenir majeure si le poids porté est excessif ou si l'on continue à stimuler trop intensément un muscle ou un cartilage déjà enflammé. L'exercice musculaire doit donc être équilibré, de façon à éviter aussi bien des blessures aiguës que des dommages lents et chroniques comme ceux survenant aux genoux ou aux hanches des athlètes qui "ignorent" la douleur et ne cessent de soumettre leurs articulations déjà lésées à des efforts soutenus.

Durée, intensité et efficacité de l'activité physique

Combien de temps doit durer l'activité physique et à quelle intensité doit-elle être pratiquée pour avoir une efficacité sur la santé et la longévité ? Précisons d'abord que la plupart des études qui explorent les liens entre activité physique et longévité sont soutenues par un seul pilier, l'épidémiologie, ce qui ne permet pas d'attester avec certitude que l'activité en question soit en rapport direct avec la longévité. Ce type d'étude consigne les habitudes sportives de personnes qui sont ensuite suivies pendant des années (évolution, développement ou pas de maladies, décès). Seulement, certaines personnes ne pratiquent pas d'exercice physique parce qu'elles sont affectées par des maladies ou des problèmes sans le savoir. Le groupe de celles qui ne pratiquent aucun sport peut ainsi accueillir des sujets en mauvaise santé – c'est là l'une des limites de l'enquête épidémiologique. Et ce biais, difficile à corriger, conduit à une surinterprétation des données. Néanmoins, ces études peuvent nous apporter des informations très utiles, en particulier quand elles sont menées à grande échelle, sur des centaines de milliers de personnes.

Récemment, en Australie, des chercheurs ont placé sous surveillance 204 542 personnes, âgées de 45 à 75 ans, durant huit ans et demi (2006-2014). La mortalité (toutes causes confondues) a baissé de 47 % au sein du groupe qui déclarait pratiquer chaque semaine 2 heures et demie d'activité physique à un rythme de modéré à intense ; elle a chuté de 54 % au sein de celui qui déclarait en pratiquer 5 heures (rythme modéré à intense). Et de 9 % supplémentaires dans le groupe qui avait une activité physique hebdomadaire très intense⁵. Par activité modérée, on entend les mouvements qui font brûler trois à six fois plus de calories que si l'on reste assis (3-6 MET, ou équivalent métabolique). Par activité intense, les mouvements qui font brûler six fois plus de calories qu'au repos (> 6 MET).

Dans une autre étude épidémiologique de grande amplitude, qui conjoignait six recherches conduites aux États-Unis et en Europe, 661 137 hommes et femmes, d'un âge moyen de 62 ans, ont été suivis pendant quelque quatorze ans, durant lesquels 116 686 d'entre eux sont décédés. Il en ressort que moins de 2 h 30 d'activité physique modérée ou 1 h 15 d'activité physique intense par semaine a diminué de 20 % le risque de mortalité des personnes qui la pratiquaient, comparé à celui des personnes qui n'en pratiquaient aucune. Le risque a diminué de 31 % chez celles qui pratiquaient hebdomadairement une activité physique modérée pendant plus de 2 h 30 ou intense pendant 1 h 15 ; il est passé à 37 % chez celles qui pratiquaient chaque semaine une activité physique modérée plus de 5 heures ou intense de 2 h 30⁶. Au-delà de cette fourchette – 2 h 30 à 5 heures hebdomadaires –, les bénéfices supplémentaires sont presque insignifiants. Et ils sont moins importants encore chez les personnes qui ont eu une activité physique dix fois supérieure au minimum recommandé.

Consommation de protéines et exercices avec des poids

Plusieurs études montrent qu'une consommation quotidienne de protéines supérieure à 0,72 gramme par kilo de poids corporel n'a pas d'influence sur la croissance musculaire⁷ et que celle de 30 grammes de protéines dans un repas à faible teneur en glucides l'optimise⁸ – augmentation maximisée si les 30 grammes de protéines sont consommés une à deux heures après avoir fait des exercices de résistance physique, comme l'haltérophilie et les pompes. La croissance musculaire idéale intervient quand le poids soulevé se situe entre 60 et 75 % du maximum qu'une personne, jeune ou âgée, parvient à soulever (avec les bras) ou à pousser (avec les jambes)⁹. En résumé, la consommation idéale de protéines est de 30 grammes par repas, lequel doit avoir lieu une à deux heures après un exercice relativement intense avec des poids (60-75 % du maximum possible).

Entraînement léger (de 3 à 6 MET)

Marcher rapide (4 km/h)

Bicyclette à un rythme lent (16-19 km/h)

Passer le balai, faire des t

Jogging (5 km/h)

5.1. Trois types d'entraînement et les activités physiques correspondantes.

En résumé

1. Marchez d'un pas rapide une heure par jour.
2. Évitez les escaliers mécaniques et les ascenseurs, même si les étages à monter sont nombreux.
3. Le week-end, cherchez à marcher plus longtemps en vous rendant dans des lieux éloignés (et en évitant les zones polluées).
4. Pratiquez une activité physique modérée pendant 2 h 30 à 5 heures chaque semaine, avec des pointes plus intenses.
5. Faites des exercices, avec des poids ou sans, pour renforcer vos muscles. Consommez au moins 30 g de protéines au sein d'un seul repas, une à deux heures après l'effort, pour optimiser la croissance musculaire.

1 Paul Bowes, "Loma Linda : the secret to a long healthy life ?", *BBC Magazine*, 8 décembre 2014.

2 D. Buettner, *The Blue Zones : 9 lessons for living longer from the people who've lived the longest*, 2^e édition, National Geographic Society, 2012.

3 E. F. Chakravarty, "Long distance running and knee osteoarthritis. A prospective study", *American Journal of Preventive Medicine*, août 2008.

4 P. T. Williams, "Effects of running and walking on osteoarthritis and hip replacement risk", *Medicine & Science in Sports & Exercise*, juillet 2013.

5 K. Gebel *et al.*, "Effect of moderate to vigorous physical activity on all-cause mortality in middle-aged and older Australians", *JAMA Internal Medicine*, juin 2015.

6 H. Arem *et al.*, "Leisure time physical activity and mortality : a detailed pooled analysis of the dose-response relationship", *JAMA Internal Medicine*, juin 2015.

7 D. Paddon-Jones, B. B. Rasmussen, "Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia", *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, janvier 2009.

8 *Ibid.*

9 V. Kumar, A. Selby, D. Rankin *et al.*, "Age-related differences in the dose-response relationship of muscle protein synthesis to resistance exercise in young and old men", *The Journal of Physiology*, janvier 2009.

VI

FASTING-MIMICKING DIET (FMD), GESTION DU POIDS ET LONGÉVITÉ EN BONNE SANTÉ

Restriction calorique, jeûne et FMD

En 1992, quand je vis mon mentor, Roy Walford, et les sept autres membres de l'équipe sortir de Biosphère 2 au terme de deux années de dure restriction calorique, je me suis dit qu'il devait exister une meilleure façon de retarder le vieillissement et de prévenir les maladies. Dix ans plus tard, en cherchant à protéger les patients atteints de cancer, je me suis souvenu de mes expérimentations sur la levure, réalisées lors de mes études à UCLA : les cellules, passant d'un milieu riche en sucres à de l'eau, se révélaient protégées de tout dommage et vivaient deux fois plus longtemps.

Puis nous sommes parvenus à démontrer que les souris passant d'une alimentation riche en calories au jeûne étaient protégées du stress oxydant. Je me demandais pourtant si cet effet protecteur se prolongerait une fois que les souris seraient de nouveau nourries normalement. C'eût été idéal, parce que : 1. si une diète était périodique et de brève durée (trois jours toutes les deux semaines pour les souris et cinq jours tous les un à six mois pour les êtres humains), il serait beaucoup plus simple pour les personnes de la suivre – le sacrifice serait minimal et elles pourraient décider quand et à quelle fréquence la pratiquer, 2. je savais que les êtres humains (tout comme les singes d'ailleurs) soumis à une restriction calorique chronique encourent des effets indésirables, notamment une baisse des défenses immunitaires, des problèmes de cicatrisation, des niveaux élevés de stress, etc. En limitant le jeûne à cinq jours tous les un à six mois, nous réduirions drastiquement le risque d'effets indésirables.

C'était là un projet théorique fascinant, mais quand nous expérimentâmes le jeûne exclusivement à l'eau pendant trois jours sur des patients atteints de cancer, l'essai fut désastreux, non pas parce que les résultats étaient mauvais (ils étaient au contraire très

prometteurs), mais parce que les patients sous chimiothérapie s'inquiétaient, se demandaient si un tel jeûne n'allait pas les affaiblir. Sans oublier la résistance que nous rencontrions de la part des médecins et des infirmières. (Je développe la FMD, la prévention et la thérapie des cancers au chap. VII.)

Tandis que nous menions nos études sur le cancer, nous savions que les cellules de la souris étaient entrées dans un état de protection quand nous constations quatre changements importants dans les paramètres sanguins : diminution du taux du facteur de croissance IGF-1, diminution du taux de glucose, augmentation des corps cétoniques et de l'inhibiteur du facteur de croissance IGFBP-1.

Pour obtenir ces résultats, nous avons mis au point une diète pauvre en protéines et en sucres, riche en graisses saines, et qui tirait profit des nombreuses technologies nutritionnelles développées dans nos laboratoires pour assurer une nutrition adéquate, qui maximise les effets thérapeutiques. Nous l'avons nommée *Fasting-Mimicking Diet* (FMD), littéralement diète imitant les effets du jeûne. Puis nous l'avons développée sous forme de FMD ProLon, prête à l'usage.

En testant la FMD ProLon sur des souris, à raison de quatre jours deux fois par mois, de leur seizième mois (l'équivalent de 45 ans chez l'homme) à la fin de leur vie, nous avons obtenu des résultats remarquables¹ :

1. L'âge auquel parviennent généralement 75 % et 50 % des souris a été prolongé respectivement de 18 % et de 11 %.

2. Les souris ont perdu une partie importante de leur graisse abdominale sans perdre de masse musculaire.

3. La perte de densité osseuse était inférieure à celle caractéristique d'un vieillissement "normal".

4. L'incidence de tumeurs a été réduite de près de la moitié et la plupart d'entre elles se sont développées à partir du 26^e mois de vie des souris (environ 75 ans chez l'homme), alors que le groupe alimenté normalement en a développé à partir du 20^e mois (environ 65 ans chez l'homme). En outre, la majorité des tumeurs n'apparaissait pas dans plus de deux organes, ce qui tend à indiquer qu'elles étaient bénignes. En résumé, le groupe soumis à une FMD ProLon développait moins de tumeurs, les développait à un âge plus avancé, et il s'agissait souvent de tumeurs bénignes.

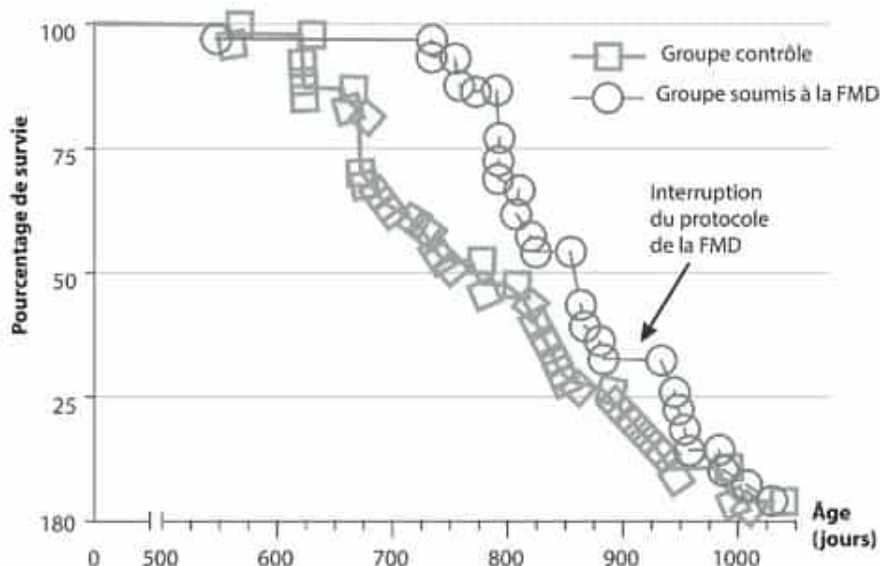
5. Les maladies inflammatoires de la peau ont été réduites de moitié.

6. Un processus de régénération des cellules souches s'est enclenché, provoquant un rajeunissement du système immunitaire. Régénération qui a aussi été constatée dans le foie, les muscles et le cerveau. Les taux de nombreux types de cellules souches ont augmenté.

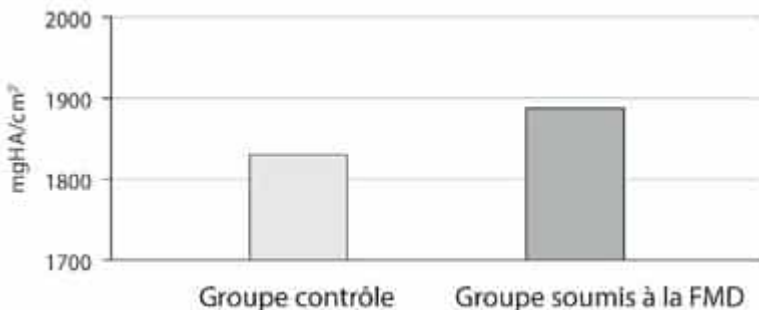
7. Trois tests cognitifs ont conclu à une amélioration de la

coordination motrice et des capacités d'apprentissage et de mémorisation chez les souris âgées, signes d'un fonctionnement cérébral plus proche de celui des souris jeunes.

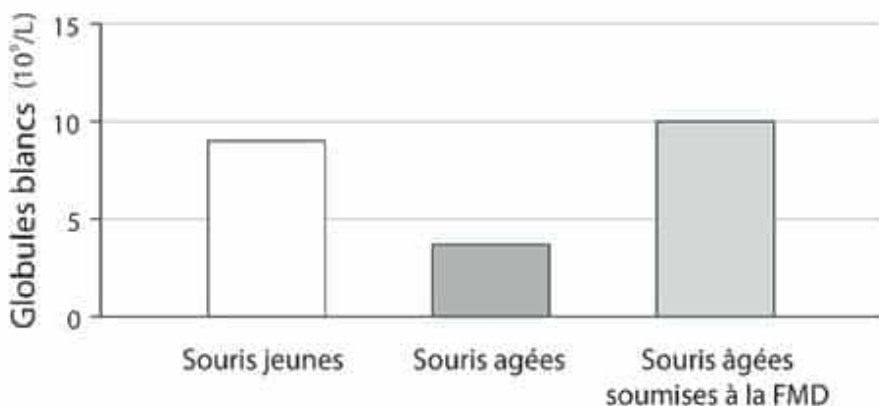
Nous avons montré que le jeûne périodique est capable de favoriser la régénération des systèmes immunitaire et nerveux, et du pancréas. Il détruit nombre de composants cellulaires et de cellules endommagées tout en activant les cellules souches. Quand les souris recommencent à se nourrir, ces cellules souches deviennent partie prenante d'un programme de régénération des organes et des systèmes, et les cellules immunitaires nouvellement générées ont les caractéristiques de cellules plus jeunes et plus fonctionnelles, indiquant que les vieilles cellules endommagées et dysfonctionnelles ont été remplacées par des cellules nouvelles². Qui plus est, un processus nommé autophagie a une part active dans l'élimination et le recyclage d'éléments intracellulaires pathogènes et dans la reconstruction de composants cellulaires, contribuant lui aussi à la régénération.



6.1. Les souris vivent plus longtemps quand elles sont soumises à partir de 16 mois à une *Fasting-Mimicking Diet* de quatre jours deux fois par mois.



6.2. Les souris âgées du groupe soumis depuis son 16^e mois à la *Fasting-Mimicking Diet* ont une perte de densité osseuse (mgHA/cm²) moindre que celles du groupe contrôle.



6.3. Commencée chez des souris d'âge moyen (16^e mois), la pratique de la *Fasting-Mimicking Diet* continue de rajeunir leur système immunitaire quand elles prennent de l'âge.

Les effets de la *Fasting-Mimicking Diet* sur l'homme : un essai clinique sur 100 personnes³

Les résultats des études sur les souris étaient tels qu'ils nous ont poussés à développer une FMD spécifique pour l'homme. À la différence de la FMD Chemolieve, élaborée pour les patients atteints de cancer (cf. chap. VII), la FMD ProLon contient des calories, des vitamines, des minéraux et des nutriments essentiels, si bien qu'elle ne requiert

qu'une supervision médicale minimale et peut être pratiquée par un grand nombre de personnes.

Qu'il s'agisse de carême pour les chrétiens, de ramadan pour les musulmans ou de la journée de jeûne bimensuelle chez les hindous, la privation de nourriture est une tradition ancestrale. Même si les données sur la fréquence du jeûne durant la préhistoire (paléolithique, néolithique) sont très limitées, il est certain que le jeûne prolongé était chose tout à fait habituelle pour les hommes comme pour les primates : la nourriture venait à manquer du fait des conditions saisonnières et climatiques. Dans les traditions religieuses, s'abstenir de manger (ou manger en moins grande quantité) devint un choix. Mais cette pratique n'a plus cours. Chez les catholiques, la période de quarante jours de restriction calorique qui s'achève par une semaine de jeûne exclusivement à l'eau a pratiquement disparu ; chez les musulmans, le jeûne traditionnel du mois de ramadan, entendu comme période de sobriété et d'autodiscipline, s'accompagne d'une prise de poids pour de nombreux pratiquants qui s'alimentent de façon excessive après le coucher du soleil.

En tout état de cause, la constante du jeûne vient à l'appui des hypothèses suivantes : 1. Le jeûne peut avoir des effets puissants. 2. Il est sûr s'il est pratiqué correctement. 3. Ce n'est pas un régime à la mode, il appartient à notre histoire et à notre évolution.

Les données confirmant son innocuité abondent et proviennent de grands établissements comme le Centre de santé TrueNorth au nord de la Californie, la clinique Buchinger au sud de l'Allemagne, ou encore l'hôpital universitaire de la Charité à Berlin, où le jeûne est pratiqué sous la surveillance d'équipes médicales, pendant une semaine ou davantage, par plus de 5 000 patients par an. Comme il s'agit de jeûnes à l'eau (TrueNorth) ou incluant seulement la consommation de quelques centaines de calories par jour (Buchinger, Charité), ils n'ont été jusqu'alors mis en œuvre qu'en milieu hospitalier, sous contrôle médical. Certains médecins et diététiciens à travers le monde prescrivent le jeûne à leurs patients, mais cela requiert une expertise, le jeûne pouvant devenir dangereux.

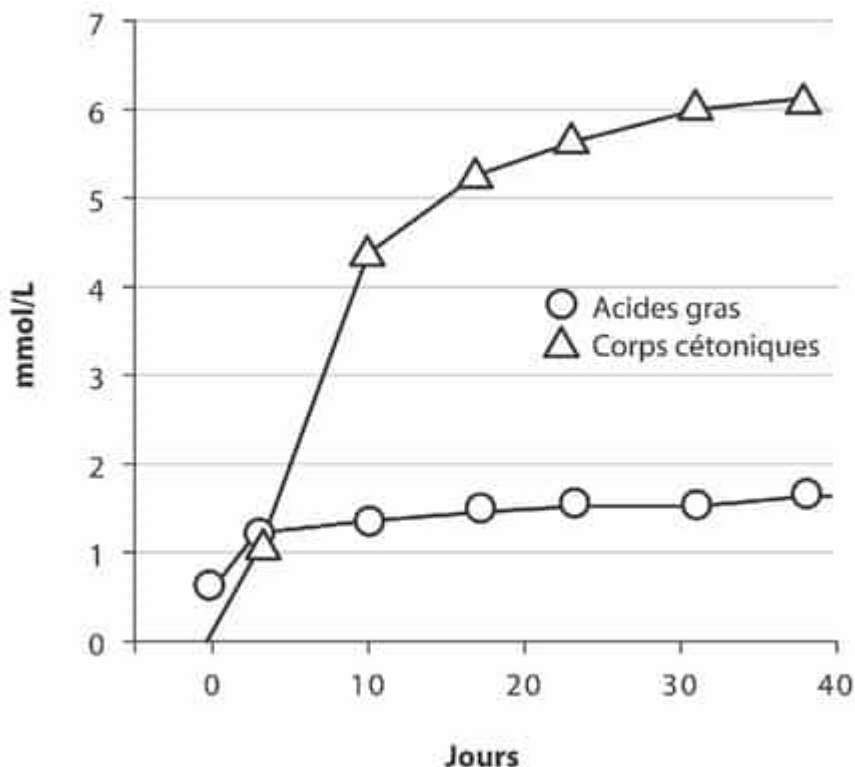
Il était donc essentiel d'élaborer une diète de cinq jours qui : 1. fournisse assez de calories pour être pratiquée sans danger hors du milieu hospitalier ; 2. propose une variété d'aliments pour plaire à la majorité des personnes ; 3. soit à 100 % végétale et dans la lignée du régime de longévité (cf. chap. IV). 4. Soit aussi efficace que le jeûne, si ce n'est plus.

En partant des études menées sur les animaux, la FMD n'avait pas seulement pour objectif d'agir sur des maladies spécifiques, mais aussi sur le vieillissement et la longévité en bonne santé, grâce à certains mécanismes clés : 1. Conduire les cellules à adopter un mode de

protection contre le vieillissement. 2. Favoriser le processus autophagique, qui assure un contrôle de la qualité des constituants cellulaires en éliminant les structures et les molécules altérées. 3. Favoriser l'apoptose, donc la destruction des cellules endommagées (au sein de maints organes et systèmes), et leur remplacement par des cellules nouvellement générées par l'activation des cellules souches. 4. Brûler les graisses abdominales et continuer à le faire une fois que la personne est revenue à une alimentation normale, mais sans réduire la masse musculaire.

Les résultats de notre étude randomisée sur 100 patients ayant testé la *Fasting-Mimicking Diet* cinq jours par mois durant trois mois ont été impressionnants. Ils ont même dépassé nos attentes sur plusieurs points :

1. Perte de plus de 3,6 kilos, surtout de graisses abdominales.
2. Augmentation de la masse musculaire par rapport au poids corporel.
3. Baisse du taux de glucose sanguin de 12 mg/dl chez les sujets ayant des valeurs hautes à jeun et retour à des valeurs normales chez des sujets prédiabétiques. Pas d'effet chez les participants ayant des taux de glucose bas.
4. Baisse de la pression (ou tension) artérielle de 6 mmHg chez les participants ayant une tension modérément élevée, pas chez ceux dont la pression est basse.
5. Baisse du taux de cholestérol de 20 mg/dl chez les participants ayant des valeurs hautes.
6. Baisse de l'IGF-1 (facteur de croissance insulino-mimétique) de 55 ng/ml chez les sujets dont le taux est à risque (dans nos études comme dans d'autres, il est associé à une augmentation du risque de cancer).
7. Diminution de 1,5 mg/dl – et dans la plupart des cas retour à des taux normaux – de la protéine C-réactive (associée à différents états inflammatoires et au risque cardiovasculaire).
8. Baisse du taux de triglycérides de 25 mg/dl chez les participants à valeurs hautes.



6.4. Graisses et corps cétoniques dans le sang de patients soumis au jeûne.
Après plusieurs jours de jeûne, le corps humain ne dispose plus de glucose, et puise son énergie dans les réserves de graisse.

De ces résultats, nous pouvons déduire qu'il peut être suffisant pour les sujets en relativement bonne santé (avec aucun ou un seul de ces facteurs de risque à un niveau modérément élevé) de pratiquer la FMD tous les trois mois.

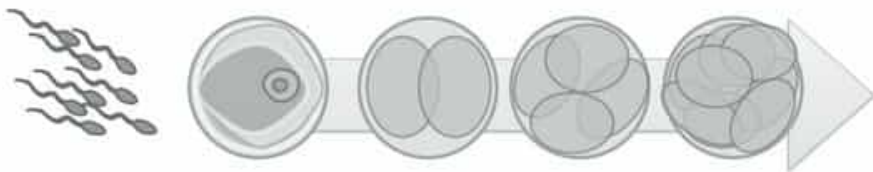
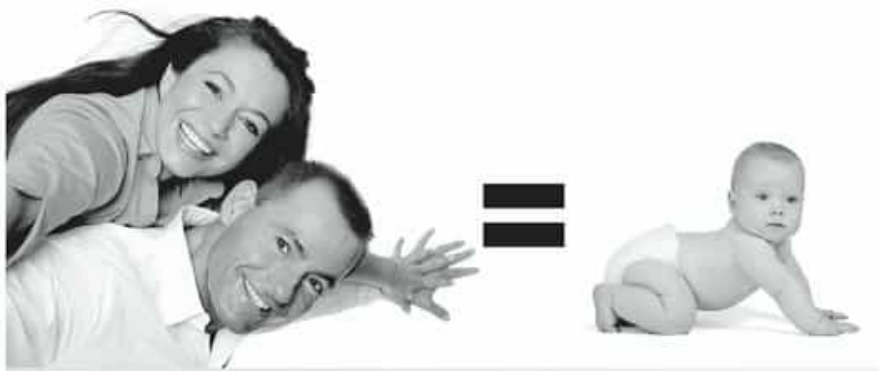
FMD : un rajeunissement “de l'intérieur”

Si un homme ou une femme de 45 ans peuvent engendrer un enfant dont les cellules et les systèmes sont quasi parfaits, c'est que le corps contient toutes les informations nécessaires pour engendrer un nouvel ensemble d'organes et de systèmes qui fonctionne parfaitement ou presque. Est-il possible d'enclencher un programme de régénérescence similaire dans un organisme adulte ?

Je suis de parti pris puisque j'en ai découvert les effets bénéfiques, mais la FMD est probablement le meilleur moyen pour amorcer ce

programme de régénérescence et d'autoguérison, avec aucun ou très peu d'effets indésirables. Les résultats des essais cliniques sur l'homme, obtenus en trois mois et après trois cycles de FMD de cinq jours chacun, concordent avec ceux obtenus sur la souris.

Ainsi, en alimentant les personnes avec une diète très spécifique, qui leurre l'organisme en imitant la privation complète, on contraint la majorité des organes et des systèmes à entrer "en mode veille", à enclencher les mécanismes de destruction de leurs composants inutiles ou détériorés (protéines, mitochondries, etc.) et à détruire leurs cellules abîmées. Il en résulte que : 1. L'organisme économise de l'énergie en ayant moins de cellules actives à entretenir. 2. Les cellules se procurent de l'énergie et peuvent en fournir à d'autres cellules en détruisant et en digérant une partie de leurs composants dans un processus appelé autophagie. À titre d'analogie, pensons à une locomotive à vapeur qui brûle du bois et n'en a plus assez pour continuer à avancer. Pour parvenir à rejoindre le prochain poste de ravitaillement, le chauffeur mécanicien peut brûler les plus vieux sièges en bois : les wagons seront plus légers et la vapeur ainsi produite permettra au train de poursuivre sa route. À l'image des banquettes de bois qui peuvent être remplacées lorsque le train arrive au prochain poste de ravitaillement, les cellules, les systèmes et les organes qui sont au repos pendant le jeûne seront relancés une fois que la personne recommence à s'alimenter normalement : c'est là que les cellules souches ou progénitrices enclenchent la régénérescence.

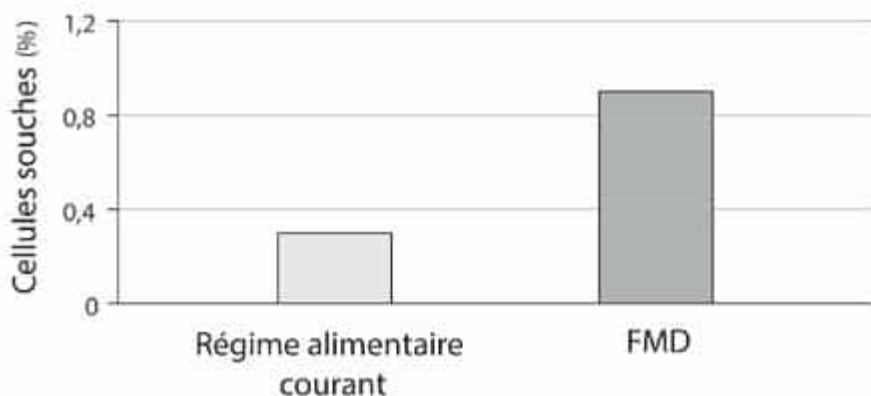


FMD *versus* médicaments et thérapies cellulaires (à base de cellules souches)

L'erreur que commettent beaucoup de promoteurs des médecines alternatives est d'éviter à tout prix la médecine conventionnelle et les nouvelles technologies. Et celle de beaucoup de scientifiques à la recherche de nouvelles technologies et de nombreux médecins est d'éviter coûte que coûte les thérapies alternatives et naturelles. Il en résulte souvent une thérapie ou une mesure préventive partiellement efficace. J'illustrerai dans le prochain chapitre l'efficacité de l'association des stratégies alimentaires et des thérapies conventionnelles dans la prévention et le traitement des cancers – nous avons en effet montré qu'elle pouvait se révéler très profitable. Les médicaments et la thérapie cellulaire ne devraient pas remplacer une stratégie alimentaire ou d'autres types d'interventions stimulant l'autoguérison, mais devraient être utilisés quand les pratiques naturelles ne sont pas suffisantes. Dans le cas d'une personne de 45 ans ayant un taux de cholestérol légèrement élevé, ou d'une de 55 ans ayant une pression artérielle supérieure à 13,5/8,5, ou encore d'une femme dont la grand-mère est morte d'un cancer du sein à 85 ans, les médicaments peuvent probablement être remplacés ou du moins précédés par la FMD – les résultats cliniques que nous avons obtenus sont éloquentes.

Par exemple, les statines sont des médicaments utilisés pour faire baisser le taux de cholestérol en inhibant l'activité de l'enzyme HMG-CoA réductase et des enzymes corrélées. La capacité qu'a ce médicament de bloquer la synthèse du cholestérol est le résultat d'une série de recherches très sophistiquées. Néanmoins, cette approche médicamenteuse est très peu évoluée car il s'agit d'une solution "pansement" qui ne résout pas le problème à la source. Un jour, j'ai posé la question qui me taraudait à un expert du cholestérol : "Pourquoi l'organisme de certaines personnes produit beaucoup plus de cholestérol que nécessaire ? Que cherche donc à faire l'organisme ?" Il m'a regardé, mi-agacé mi-surpris, et m'a répondu : "Je l'ignore, je sais seulement qu'il agit ainsi." Dans la plupart des cas, si ce n'est dans tous, les organismes ne gâchent pas des ressources précieuses pour générer des molécules dont ils n'ont pas besoin. "Soigner" une personne avec un taux de cholestérol élevé ne consiste pas à bloquer la production de cholestérol, mais à découvrir pourquoi le corps en produit trop et à quel ordre le système répond en

réagissant de cette manière. Se limiter à bloquer la production de cholestérol est comme ajouter du liquide de refroidissement à une voiture dont le moteur est en surchauffe ; le refroidissement aide à coup sûr, mais le problème du moteur n'est pas résolu pour autant, et un jour arrivera où il cassera. Il n'est pas surprenant qu'une méta-analyse de onze études randomisées ait montré que la prise de statines n'a eu aucune incidence sur le risque de mortalité⁴ de patients à haut risque. Il en est de même pour la majorité des médicaments qui ont pour visée de diminuer le taux de cholestérol, la glycémie ou la pression artérielle : ils ne règlent pas le problème mais tentent de le contenir. Dans certains cas, ils sont très efficaces, sauvent des vies et prolongent même l'espérance de vie, mais souvent ils résolvent partiellement un problème en en créant un autre. C'est pourquoi, je le souligne de nouveau, je suis convaincu que les biologistes et les médecins devraient collaborer en constituant des équipes ayant la capacité de résoudre des problèmes sophistiqués – l'impact sur la santé des patients serait immédiat. Nous collaborons avec des médecins depuis des années et sommes convaincus que, dans le futur, cette approche se normalisera.

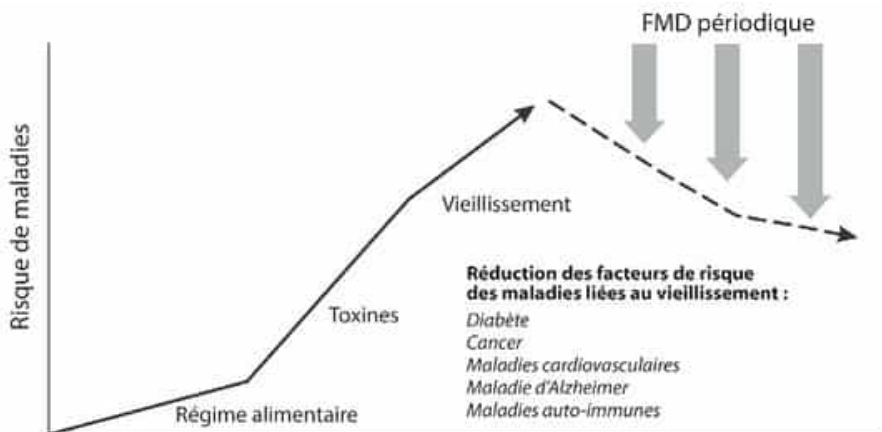


6.6. Pourcentage de cellules souches dans le sang des patients soumis à une *Fasting-Mimicking Diet*.

Si la grande majorité des jeunes de 18 ans ne présentent pas de facteurs de risque élevés de maladie, c'est parce que ce qui endommage l'organisme, c'est l'âge, allié à une mauvaise alimentation. À partir de 30 et de 40 ans peuvent apparaître des taux élevés de sucres dans le sang, du cholestérol, des états inflammatoires, de l'hypertension, etc. En théorie, nous serons capables un jour de remplacer les cellules musculaires qui ne répondent pas convenablement à l'insuline (le muscle étant l'organe cible de

l'insuline), et par là même jouent un rôle central dans le développement du diabète, par des cellules plus jeunes et plus fonctionnelles, en utilisant des thérapies où les cellules souches (ou progénitrices) seront injectées au patient et généreront de nouvelles cellules musculaires. Mais le défi est grand, car il faut d'abord éliminer les cellules musculaires existantes pour recréer ensuite toutes les conditions, extrêmement complexes, de la construction musculaire au moment où l'organisme se formait. L'avantage considérable de la *Fasting-Mimicking Diet* par rapport aux cures pharmacologiques et aux thérapies cellulaires est qu'elle déclenche une réponse hautement coordonnée. Aujourd'hui, elle est probablement le moyen le plus efficace, le plus sûr et le plus naturel pour infléchir maints problèmes liés au vieillissement et à une mauvaise alimentation en réparant ou en remplaçant, donc en revitalisant, des cellules, des systèmes et des organes.

La FMD peut obtenir ces résultats en tirant profit de milliards d'années d'évolution : elle active un "programme d'autoguérison" qui ressemble au processus d'embryogenèse. Nous l'avons démontré chez la souris et chez l'homme. En réponse à la FMD, des personnes ayant une pression artérielle basse et des taux de glycémie, cholestérol et d'inflammation faibles n'ont pas vu ces facteurs de risques changer beaucoup ; par contre, celles dont les taux étaient élevés ont vu ces paramètres considérablement baisser. Ce qui constitue un véritable renversement, et non un simple blocage de la synthèse du cholestérol ou une baisse de la glycémie, que nous aurions obtenus avec la prise de statines ou de médicaments contre le diabète.



6.7. L'effet de rajeunissement de la *Fasting-Mimicking Diet*.

FMD : mode d'emploi simplifié

Ce qui suit est une version simplifiée de la FMD que nous avons testée sur plus de 100 patients au centre hospitalo-universitaire Keck de l'université de Californie du Sud, une version aujourd'hui recommandée par des milliers de médecins aux États-Unis et en Grande-Bretagne. Notre but est de donner des informations générales utiles aux médecins ou aux diététiciens afin qu'ils puissent accompagner les personnes désireuses de suivre la FMD.

La FMD ProLon, testée cliniquement et commercialisée par L-Nutra Italie, est plus complexe. Elle a été formulée avec une grande précision et comprend des ingrédients généralement introuvables dans les magasins. Ainsi que des instructions sur le dosage spécifique de certains ingrédients, indexé sur le poids de la personne.

La FMD devrait toujours être pratiquée sous surveillance médicale, afin de déterminer si une diète constituée de 750 à 1 100 calories par jour peut constituer un facteur de risque. Avec L-Nutra Italie et la fondation Create Cures, nous sommes en train de monter un réseau de médecins, nutritionnistes et diététiciens spécialisés dans ces thérapies intégratives. Notre but est de maximiser l'utilisation de la FMD en minimisant les risques et les coûts.

Qui peut suivre la FMD ?

1. Tous les adultes en bonne santé, de poids normal, ayant entre 18 et 70 ans peuvent la pratiquer. Mais certaines mutations génétiques sont incompatibles avec la pratique du jeûne ou de la diète. Si des effets secondaires temporaires autres qu'un peu de faiblesse, de fatigue ou des migraines apparaissent, nous conseillons au patient de prendre contact avec son médecin. Généralement, l'absorption d'une petite quantité de jus de fruit procure un soulagement immédiat.

2. La FMD est généralement déconseillée aux septuagénaires. Néanmoins, les personnes au-delà de 70 ans peuvent la pratiquer à la condition qu'elles soient en bonne santé, en surpoids ou obèses, et si elles n'ont pas perdu plus de 5 % de leur poids dans les cinq années précédentes. Il est néanmoins nécessaire d'obtenir l'approbation d'un gériatologue ou d'un médecin.

3. Les personnes atteintes de maladies spécifiques (cf. les chapitres suivants) peuvent bien évidemment la pratiquer, mais avec l'accord du spécialiste qui les suit et d'un médecin ou d'un diététicien formé au jeûne thérapeutique.

Qui ne peut pas suivre la FMD ?

1. Les femmes enceintes.
2. Les personnes en sous-poids, anorexiques, ou avec un indice de masse corporelle (IMC) très bas.
3. Les personnes de plus de 70 ans, à moins qu'elles soient en très bonne condition physique et aient obtenu l'aval de leur médecin.
4. Les personnes fragiles, ou souffrant de malnutrition.
5. Les personnes affectées d'une maladie hépatique ou rénale
6. Les personnes atteintes de pathologies, à moins qu'elles aient obtenu l'approbation de leur médecin (généraliste ou spécialiste), notamment dans les cas de maladies graves ou relativement graves (cancer, diabète, pathologies cardiovasculaires, auto-immunes, ou neurodégénératives, etc.).
7. Les personnes qui pratiquent l'automédication sans l'approbation de leur médecin traitant. En général, la solution idéale est d'interrompre la prise de médicaments pendant les cinq jours de FMD, avec l'accord du médecin.
8. La FMD ne doit jamais être pratiquée concomitamment à une insulinothérapie ou à la prise de médicaments réduisant le taux de sucre : cette association est potentiellement mortelle. À l'issue d'une FMD, le patient pourrait être assez insulino-sensible pour que ses taux de glucose soient trop bas dans le sang. Nous recommandons donc de la pratiquer exclusivement dans le cadre d'un essai clinique. (Les prochains essais cliniques sont annoncés sur ma page Facebook @profvalterlongo).
9. Les personnes ayant une pression artérielle basse et celles qui prennent des médicaments contre l'hypertension sans approbation médicale.
10. Une mutation génétique rare, affectant la néoglucogenèse (capacité qu'a l'organisme de convertir en glucose le glycérol et les acides aminés), interdit la pratique de jeûnes prolongés.
11. Les sportifs durant les périodes d'entraînement intensif ou de compétition. Un effort musculaire important exige des taux de glucose qui ne sont pas disponibles dans le sang pendant la FMD. Risque possible d'évanouissement.
12. Ne pas associer la FMD à des douches très chaudes et prolongées, surtout par temps chaud. Risque possible d'évanouissement.
13. Ne pas associer la FMD à des sports ou à des activités physiques plus intenses qu'une marche rapide. Risque possible d'évanouissement.
14. Ne pas associer la FMD avec la natation.

Quand doit-elle être pratiquée ?

La décision revient au médecin ou au diététicien. Néanmoins en voici les grandes orientations.

1. Une fois par mois pour les personnes en surpoids ou obèses qui présentent au moins deux de ces facteurs de risque : diabète, cancer, maladies cardiovasculaires et neurodégénératives.

2. Une fois tous les deux mois pour les personnes de poids normal qui présentent au moins deux de ces facteurs de risque : diabète, cancer, maladies cardiovasculaires et neurodégénératives.

3. Une fois tous les trois mois pour les personnes de poids normal qui présentent au moins un de ces facteurs de risque : diabète, cancer, maladies cardiovasculaires et neurodégénératives.

4. Une fois tous les quatre mois pour les personnes en bonne santé qui ont une alimentation normale et peu d'activité sportive.

5. Une fois tous les six mois pour les personnes en bonne santé qui ont une alimentation appropriée (cf. [chap. iv](#)) et pratiquent une activité sportive régulière.

Quand la commencer ?

De nombreuses personnes décident de commencer la FMD le dimanche soir, pour l'achever le vendredi soir. Cette décision, fondée uniquement sur des considérations sociales, permet de passer à une diète de transition le vendredi soir et de revenir à une alimentation normale le samedi soir.

Comment s'y préparer ?

Il est recommandé de suivre un programme nutritionnel équilibré (le régime de longévité, cf. p. 92-98) durant *a minima* toute la semaine précédant la FMD : en résumé, 0,8 gramme de protéines par kilo de poids corporel par jour, de préférence à partir de végétaux et de poisson, et des compléments alimentaires multivitaminés et d'oméga 3 au moins deux fois au cours des sept jours (cf. [chap. iv](#)).

Déroulement de la FMD

Jour 1 : 1 100 calories

- 500 calories issues de glucides complexes ou sucres lents (à partir de légumes comme les brocolis, les tomates, les carottes, le potiron, les champignons, etc.) ;

- 500 calories de graisses saines (noix, amandes, noisettes, huile d'olive) ;

- 1 comprimé/gélule de complément alimentaire en vitamines et minéraux ;

- 1 comprimé/gélule de complément en oméga 3 et 6 ;

- du thé sans sucre (jusqu'à 3-4 tasses par jour) ;

- 25 grammes de protéines d'origine végétale, principalement à partir des fruits à coque ;
- eau à volonté.

Ces ingrédients peuvent être répartis entre le petit-déjeuner, le déjeuner et le dîner ou entre deux repas et une collation.

Jour 2-5 : 800 calories

- 400 calories de glucides complexes ou sucres lents (à partir de légumes comme les brocolis, les tomates, les carottes, le potiron, les champignons, etc.) ;
- 400 calories de graisses saines (noix, amandes, noisettes, huile d'olive) ;
- 1 comprimé/gélule de complément alimentaire en vitamines et minéraux ;
- 1 comprimé/gélule de complément en oméga 3 et 6
- du thé sans sucre ;
- eau à volonté.

Ces ingrédients peuvent être répartis entre le petit-déjeuner, le déjeuner et le dîner ou entre deux repas et une collation.

Après la FMD, une diète de transition

Jour 6 : à l'issue des cinq jours, il convient d'adopter pendant 24 heures une alimentation à base de glucides complexes (légumes, céréales, pâtes, pain, fruits, etc.) et de réduire sa consommation habituelle de poisson, viande, pâtisseries, fromages, lait, graisses saturées en général, etc.

Effets indésirables

1. Certaines personnes accusent une sensation de faiblesse pendant quelque temps ; d'autres au contraire affirment avoir un regain d'énergie.

2. Certaines personnes se plaignent pendant quelques jours de maux de tête plus ou moins prononcés. Cet effet se réduit de beaucoup pendant le deuxième ou le troisième cycle de FMD⁵.

3. La plupart des personnes ont faim pendant les deux-trois premiers jours de FMD. Cet effet se réduit sensiblement au cours du deuxième ou du troisième cycle de FMD.

4. Certaines personnes ressentent un léger mal de dos qui disparaît une fois qu'elles sont revenues à un régime alimentaire normal.

Effets positifs

Outre les effets régénérateurs par la production de cellules souches, la réduction de graisse abdominale et des facteurs de risque de plusieurs maladies, beaucoup de personnes observent les effets suivants pendant et après la FMD⁶ :

1. Une peau plus lumineuse, que beaucoup définissent comme “plus jeune”.

2. Moins de somnolence et plus d'énergie, surtout l'après-midi (néanmoins, quelques personnes observent l'inverse).

3. Une plus grande concentration mentale.

4. La capacité d'éviter les excès une fois revenu à une alimentation normale. Ainsi les personnes réduisent-elles leur consommation de sucres, de calories en général, et sont moins enclines aux abus (café, alcool, pâtisseries, etc.).

1 S. Brandhorst, I. Y. Choi *et al.* + V. D. Longo, art. cité p. 99.

2 C.-W. Cheng *et al.* + V. D. Longo, “Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell-based regeneration and reverse immunosuppression”, *Cell Stem Cell*, juin 2014.

3 M. Wei *et al.*, + V. D. Longo, “Fasting-mimicking diet and markers/ risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease”, *Science Translational Medicine*, février 2017.

4 K. K. Ray, S. R. Seshasai, S. Erqou, P. Sever, J. W. Jukema, I. Ford, N. Sattar, “Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention : a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants”, *Archives of Internal Medicine*, juin 2010.

5 Les maux de tête sont une réponse normale du corps quand on n'a jamais pratiqué de jeûne ou qu'on l'a pratiqué en de rares occasions. Dans certains cas, ils peuvent être dus au sevrage du café ou de la caféine. L'un des rôles de la FMD est justement d'aider les personnes à lutter contre les dépendances, parmi lesquelles celles à la caféine et au sucre.

6 M. Wei *et al.*, + V. D. Longo, art. cité p. 136.

VII

ALIMENTATION ET *FASTING-MIMICKING DIET* DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES CANCERS¹

Je remercie pour leur lecture de ce chapitre et leurs conseils le professeur Alessio Nencioni, du département de médecine interne et oncologie du centre hospitalo-universitaire San Martino, à Gênes, et Alessandro Laviano, professeur associé de médecine interne dans le département de médecine clinique de l'université La Sapienza, à Rome.

Le bouclier magique

Ma formation à UCLA et mes recherches à l'université de Californie du Sud ont été de type “translationnel²” : elles ont eu et ont pour but des applications concrètes, soit la transformation de découvertes en thérapies pour l'homme. Aussi ai-je décidé voilà quinze ans de réorienter l'activité de mon laboratoire vers la recherche clinique. Une motivation redoublée par mon expérience à l'hôpital des enfants de Los Angeles avec des enfants souffrant de cancer. La communauté médicale avait une connaissance profonde de la manière dont les gènes et les altérations cellulaires provoquaient des cellules cancéreuses, mais pratiquement aucune connaissance de la manière de protéger les cellules saines.

Avant notre première étude sur la souris dans le cadre de nos recherches en cancérologie, j'avais publié avec la chercheuse Paola Fabrizio, aujourd'hui au CNRS, une série de travaux où nous avons identifié les gènes qui accélèrent le vieillissement en utilisant la levure de boulanger. Mario Mirisola, chercheur dans mon laboratoire, m'avait aidé à démontrer que des nutriments comme les acides aminés et les sucres modulent l'expression de ces mêmes gènes. Enfin, Federica Madia, chercheuse elle aussi dans mon laboratoire, avait contribué à montrer dans une série de publications comment ces gènes contrôlent la protection de l'ADN. Avec Mario, nous avons remarqué

que les gènes qui, sous l'effet d'une mutation (un changement dans la séquence), jouent un rôle central dans la survenue de cancer, sont aussi ceux qui rendent les cellules de la levure plus fragiles, plus sensibles au vieillissement mais aussi aux dommages causés par les toxines – il s'agit des “oncogènes”. Ils confèrent en outre aux cellules une caractéristique fondamentale : la capacité de désobéir aux ordres intimant un arrêt de la croissance.

Je ne me souviens plus exactement du moment où l'idée me vint, mais un jour j'appelai une de mes collègues, expert en vieillissement, et lui dis : “Je pense avoir trouvé un moyen de distinguer les cellules cancéreuses des cellules saines.” Et reprenant une métaphore commune au monde de la recherche en cancérologie, où l'on est en quête du “projectile magique” capable de repérer et de détruire uniquement les cellules cancéreuses, j'ajoutai : “Ce n'est pas un projectile mais un bouclier magique.”

“Oui... intéressant !”, commenta ma collègue. Mais elle n'avait probablement pas la moindre idée de ce que j'entendais par là. Ce que je lui avais proposé – et que je devais ensuite appeler “résistance différentielle au stress” – partait de l'idée suivante : si nous affamons un organisme en supprimant les protéines et les sucres de son alimentation, il entrera en mode de haute protection (le “bouclier”) ; tandis que les cellules cancéreuses n'obéiront pas à l'ordre intimé, continueront de croître, et n'entreront pas dans ce mode-là.

Imaginez une scène de guerre, où des soldats romains et carthaginois s'affrontent sur le champ de bataille, vêtus du même uniforme mais parlant deux langues différentes. Ce que la majorité des thérapies contre le cancer ont fait et continuent de faire est de chercher le “projectile magique”, ou plutôt la “flèche magique”, capable de tuer les Carthaginois sans tuer les Romains (ou vice versa) : une tâche extrêmement difficile car les soldats se ressemblent, et un archer, de loin, finira certainement par tuer aussi bien des Romains que des Carthaginois.

Mais Romains et Carthaginois ne parlent pas la même langue : avant de décocher leurs flèches, les archers romains pourraient pousser un cri en latin qui indiquerait aux soldats romains (dont c'est la langue) de s'agenouiller et de se protéger sous leur bouclier. Ainsi, les Carthaginois restés debout deviendraient la cible des flèches. Les Romains sont les cellules saines, les Carthaginois les cellules cancéreuses ; les archers sont les oncologues et les flèches la chimiothérapie ou les autres traitements anticancéreux.

Si vous injectez à un patient atteint d'un cancer, et qui a suivi un jeûne, des médicaments anticancéreux, les cellules saines répondront à l'ordre donné sous l'effet de la privation alimentaire (“entre en mode de protection !”) et formeront un bouclier, tandis que les cellules

cancéreuses, qui auront désobéi, demeureront vulnérables. Cette stratégie permet potentiellement d'éliminer toutes les cellules cancéreuses, en réduisant au minimum les dommages sur les cellules saines.

Quand j'ai commencé à proposer aux oncologues d'"affamer" leurs patients, ils ont pensé que c'était une piètre idée. Habituellement, durant la thérapie, les patients perdent beaucoup de poids, et les médecins leur demandent de se nourrir davantage. Pour qu'on m'autorise à commencer des essais cliniques sur les patients, il nous fallait avoir obtenu des résultats très probants sur les souris. Je demandai alors à Changhan Lee, chercheur dans mon laboratoire, et à mon amie et collègue Lizzia Raffaghello, qui avait quitté l'hôpital des enfants de Los Angeles pour l'Institut pédiatrique Gaslini de Gênes, de faire une simple expérience : soumettre des souris à un jeûne à l'eau pendant deux-trois jours, avant de leur administrer plusieurs cycles de chimiothérapie.

Différents collègues eurent vent de l'expérience et trouvèrent l'idée ridicule. Comment le jeûne pouvait-il renforcer les cellules au lieu de les affaiblir ? Pourtant, les résultats dépassèrent nos attentes : presque toutes les souris soumises à un jeûne avant la chimiothérapie avaient survécu et se déplaçaient aussi aisément que leurs congénères du groupe contrôle (non soumis à l'expérimentation), tandis que celles alimentées normalement et sous chimiothérapie se portaient fort mal et bougeaient peu ; dans les semaines qui suivirent, 65 % de celles alimentées normalement moururent. Nous avons pu constater le même effet avec une large gamme de médicaments anticancéreux. Et comme nous l'avions prédit, le jeûne a la capacité de susciter une "résistance différentielle au stress" ou une protection contre de nombreux types de toxines, pas seulement contre certaines. Nous avons conscience que cette découverte avait un grand potentiel clinique, mais qu'il serait difficile de la traduire en pratique.

Aux défenseurs des droits des animaux

Le moment est venu de dire un mot de l'expérimentation animale. De temps à autre, je reçois des courriels de personnes qui me demandent pourquoi les souris doivent souffrir et mourir pour la recherche. Je réponds que nous utilisons autant que possible des cellules et des micro-organismes, mais que nous n'avons pas d'autre choix que de faire d'abord nos preuves sur les souris avant de passer aux essais cliniques sur l'homme, pour déboucher enfin sur des applications concrètes pour la santé humaine.

Les souris sont soumises au jeûne pendant peu de jours, tout comme

les personnes, et les bénéfices sont évidents : si les souris jeûnent, elles vivent plus longtemps et tombent moins malades. Pourtant, quand nous leur administrons des chimiothérapies, elles souffrent, manifestement ; je suis le premier à penser que nous agissons mal. Mais nous n'avons pas d'alternative.

Nous cherchons à limiter les tests sur les souris au strict minimum – celui qui permet de passer aux essais cliniques sur les êtres humains – et les maladies dont nous nous occupons sont toutes parvenues à un stade avancé, qui les rend dévastatrices ou mortelles pour les patients. Il y a quelques années, une militante m'écrivit pour critiquer mes expérimentations animales. Je lui répondis que j'étais d'accord avec elle, et lui posai cette simple question : “Si votre fils – ou votre frère ou votre père – était mourant, et si les médecins vous disaient que le seul traitement pour sauver sa vie devait être d'abord testé sur les souris, accepteriez-vous l'expérimentation ou le laisseriez-vous mourir ?”

Je sais que bien des défenseurs des animaux continueront à ne pas être d'accord, mais je leur demande de répondre avec honnêteté à la question posée et de considérer les conséquences de leurs actions. Si l'on veut empêcher les tests sur les animaux, y compris ceux qui concernent la recherche sur les maladies mortelles, soyons cohérents : ne prenons plus de médicaments, ni même d'aspirine ou d'antibiotiques, etc., et demandons à notre entourage de faire de même.

Je le répète : je suis favorable à ce que les expériences sur les animaux, source de souffrance pour eux, soient limitées aux seuls tests requis pour le passage aux essais cliniques concernant des maladies à un stade avancé ou graves. Et tant que nous n'aurons pas de meilleure option, elles sont un mal nécessaire.

La thérapie contre le cancer (chez la souris)

En 1812, Napoléon décida d'envahir la Russie avec une armée de plus de 600 000 soldats. Alors que son armée marchait sur Moscou, les Russes, faute de pouvoir combattre dans des conditions favorables, se replièrent en pratiquant la politique de la terre brûlée.

L'empereur fut surpris et déconcerté : son armée et ses chevaux étaient affaiblis par les armes de la faim et du froid. La guerre avait commencé en juin et les Russes, en continuant à se replier et à tout incendier sur leur passage, firent en sorte de tenir jusqu'en octobre. L'hiver s'était installé quand l'armée napoléonienne, affaiblie par la faim et un froid d'une rigueur exceptionnelle, fut attaquée par les Cosaques et vaincue. À la fin de la guerre, près de 400 000 soldats de

l'armée napoléonienne avaient péri.

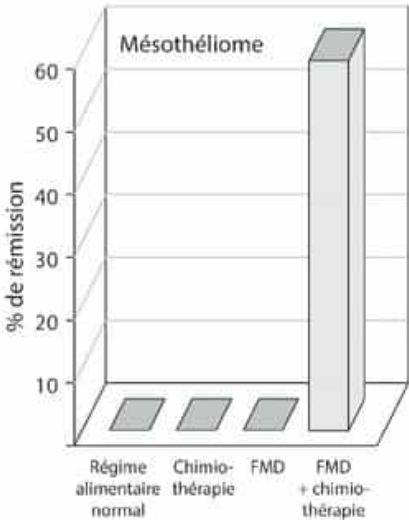
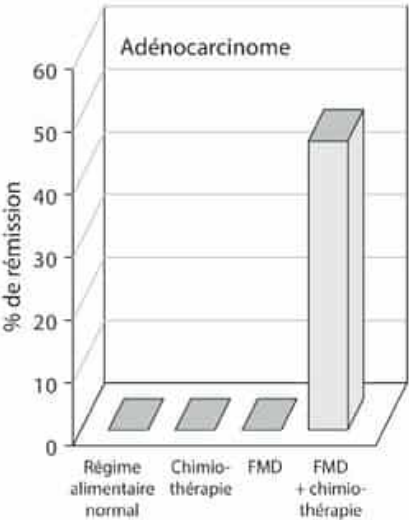
Les cellules cancéreuses sont comme l'armée napoléonienne : elles continuent leur marche même quand, pour survivre, elles feraient mieux de s'arrêter et d'économiser leur énergie. Pour subsister, elles ont besoin de se nourrir en abondance. La recommandation faite habituellement aux patients cancéreux est de bien manger et, dans certains cas, plus que de raison. Intuitivement, cela a du sens, comme cela aurait eu du sens pour les Russes d'attaquer l'armée napoléonienne pendant l'été 1812, quand elle avait encore des moyens de subsistance. Mais les Russes, contraints d'attendre pour passer à l'offensive, virent les soldats français faiblir et la conjugaison du froid, de la faim et du combat avoir définitivement raison d'eux. Exactement comme le jeûne épuise les cellules cancéreuses : elles cherchent continuellement à se nourrir pour se multiplier, ce qui les conduit à s'épuiser car les nutriments disponibles ne sont plus suffisants pour survivre.

Pour vaincre Napoléon, il ne suffisait pas d'affamer ses troupes, il fallait aussi que survienne la riposte des Russes ; de la même manière, après que le jeûne a affaibli les cellules cancéreuses, l'attaque de la chimiothérapie est essentielle.

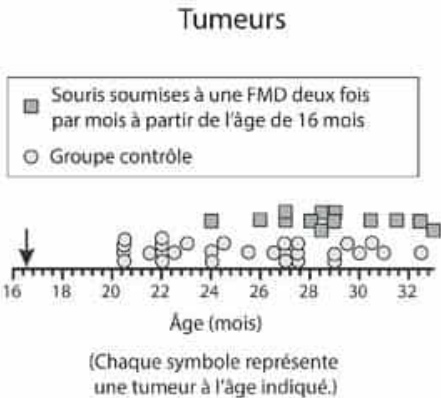
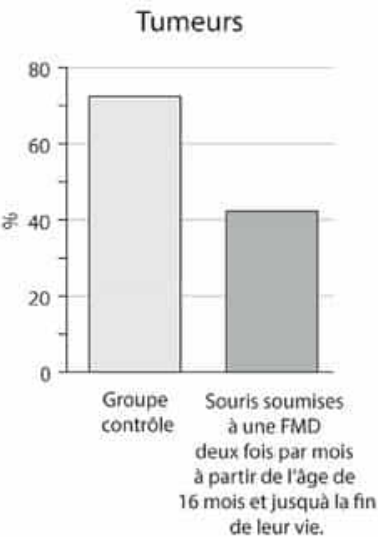
Quand j'eus l'idée du bouclier magique comme conséquence du jeûne, j'avais en tête aussi l'un des enseignements fondamentaux de la biologie de l'évolution : la majorité des mutations sont délétères, mais ce caractère délétère est aussi conditionné par leur micro-environnement. Cela signifie que les mutations génétiques, très abondantes dans les cellules tumorales, augmentent la capacité pour ces cellules de croître, mais que leur survie se révèle difficile si elles sont exposées à des conditions de mise à l'épreuve, tels le manque de nourriture et la chimiothérapie. La meilleure stratégie est donc celle que l'armée russe a mise à exécution, ou mise en place sans le vouloir, selon certains historiens : affamer le plus longtemps possible les cellules cancéreuses qui continueront à avancer, pour les affaiblir et pouvoir ainsi les anéantir avec la chimiothérapie.

Est-il possible de mettre en pratique cette théorie ? Nos études et celles d'autres chercheurs montrent que le jeûne, outre protéger les cellules saines, rend les chimiothérapies du mélanome, du cancer du sein, de la prostate, du poumon, du colon et du rectum, du neuroblastome, etc. beaucoup plus efficaces. Dans bien des cas, des cycles répétés de jeûne (ou des cycles de *Fasting-Mimicking Diet*) ont été tout aussi concluants chez la souris que la seule chimiothérapie. En tout état de cause, utilisée seule, aucune des deux stratégies n'est optimale. La permanence des effets thérapeutiques est obtenue par l'association des deux traitements. Dans nos études, leur combinaison a fréquemment entraîné une complète guérison des animaux même

quand le cancer avait métastasé et atteint plusieurs organes. Toutes les souris ne guérissent pas, mais plusieurs équipes, dont la mienne, ont obtenu des taux de guérison allant de 20 à 60 % pour divers types de cancers : un résultat remarquable, même si, pour le moment, il ne concerne que la souris.



7.1. Pourcentage de rémission du cancer du poumon chez les souris soumises à une *Fasting-Mimicking Diet*, avec et sans chimiothérapie³.



7.2. Des cycles de *Fasting-Mimicking Diet* réduisent et retardent le processus tumoral.

Dans une étude récente⁴, nous avons montré comment la FMD peut déclencher des effets semblables à ceux de l'immunothérapie, considérée aujourd'hui comme l'une des voies thérapeutiques les plus prometteuses, fondée sur la mobilisation et la stimulation du système immunitaire afin qu'il détruise les cellules tumorales. En nous focalisant sur les tumeurs mammaires et de la peau, *in vitro* et chez la souris, nous avons constaté que la FMD d'une part déverrouille les points de contrôle qui protègent les cellules tumorales des réactions du système immunitaire et, de l'autre, stimule le rajeunissement de ce même système immunitaire, le rendant par là même plus agressif contre le cancer⁵.

Jeûne et FMD dans la thérapie anti cancéreuse appliquée à l'homme

Après la publication de notre première étude (2008), qui décrivait les effets puissants du jeûne sur les souris sous chimiothérapie, les médias reprirent la nouvelle du "bouclier magique" et de son potentiel de protection des patients cancéreux. Parmi les lecteurs d'un article du *Los Angeles Times*, se trouvait Nora Quinn, juge à Los Angeles, à qui l'on avait diagnostiqué un cancer du sein et qui allait commencer une chimiothérapie. Je me souviens que l'une de ses amies me téléphona : "Nora a lu votre article et elle jeûne depuis huit jours", me dit-elle. "Huit jours ! répétais-je, c'est de la folie, dites à votre amie de recommencer immédiatement à s'alimenter !"

Tout comme Nora, dès que la nouvelle avait circulé, de nombreux patients avaient décidé d'agir par eux-mêmes, en mettant à exécution des versions personnelles et dangereuses du jeûne. Par chance, Nora récupéra bien et continua d'associer des cycles de jeûne, plus brefs, à la chimiothérapie ; elle finit par guérir totalement du cancer, sans effets secondaires. Quelques années plus tard, j'eus la joie de la voir dans *Le Jeûne, une nouvelle thérapie ?* (Arte, 2011), l'excellent documentaire de Sylvie Gilman et Thierry de Lestrade.

Autre histoire réjouissante, celle de Jean-Jacques Trochon, pilote d'Air France, qui me contacta plusieurs années après qu'un cancer du rein lui avait été diagnostiqué. Le cancer avait alors métastasé dans les poumons. Jean-Jacques avait lui aussi eu connaissance de nos recherches et était avide de conseils. Assisté par son oncologue, il suivit scrupuleusement toutes mes instructions. Deux années plus tard, on lui annonçait qu'il n'y avait plus trace de cancer et qu'il pouvait

recommencer à piloter. Aujourd'hui, nous cherchons à faire coïncider nos agendas, afin que je prenne place dans un avion qu'il pilote lors d'un de mes prochains voyages entre les États-Unis et l'Europe.

Ces faits ne signifient pas que l'association thérapie anticancéreuse et FMD peut facilement venir à bout de nombreux cancers, mais qu'elle a le potentiel d'augmenter l'efficacité des thérapies conventionnelles tout en diminuant leurs effets secondaires.

Je n'aurais jamais évoqué ces histoires si les résultats stupéfiants que nous avons obtenus sur les souris, et que de nombreux laboratoires ont confirmés en réitérant l'expérience, n'avaient été observés aussi lors des premiers essais cliniques sur l'homme – certains que j'ai déjà mentionnés, d'autres qui paraîtront prochainement. En 2008, après la sortie de notre étude, je me souviens avoir dit à Fernando Safdie, médecin-chercheur qui travaillait dans mon laboratoire en attendant de commencer son internat de chirurgie : “Vu la quantité de courriels que nous avons reçus, il est probable que des milliers de patients soient en train d'associer le jeûne à la chimiothérapie. Nous devons entrer en relation avec quelques malades et leurs oncologues respectifs pour comprendre comment ils réagissent.”

Au début, les oncologues ne nous ont pas pris au sérieux. Lors de la première présentation de mes résultats de recherche sur les souris à un groupe de spécialistes du cancer de la prostate, à Los Angeles, j'ai eu l'impression qu'ils considéraient le jeûne comme une espèce d'alternative à la nourriture ingérée pendant la chimiothérapie. La manière dont on me présentait était éloquente : “Voici le docteur Longo, un *lab guy*”, une définition qui me reléguait rapidement au monde de la recherche en laboratoire et m'excluait ainsi de la recherche clinique. Mais Fernando et moi avons comparé les effets du jeûne avec ceux des médicaments anticancéreux standards, et nous savions que le premier était au moins aussi efficace que les seconds, et qu'ensemble ils créaient une synergie capable de soigner, tout au moins les souris.

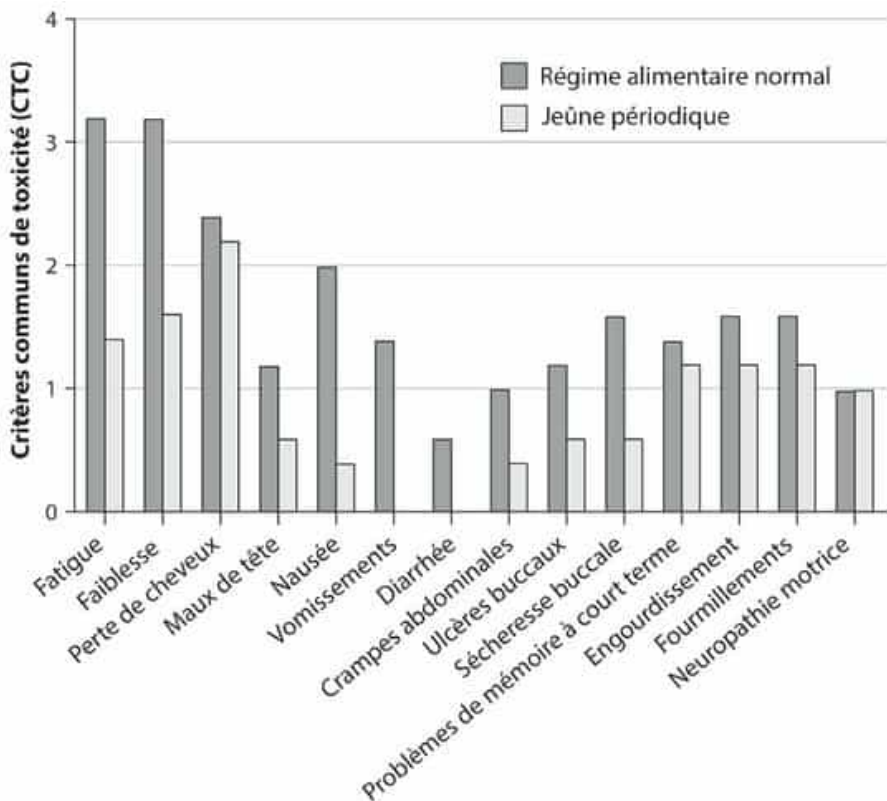
Aussi avons-nous commencé par appeler tous les médecins des patients qui nous avaient contactés. Certains n'ont pas pris la peine de nous répondre, encore moins de nous rappeler, mais nous n'avons pas lâché prise, au contraire : à plusieurs reprises, nous nous sommes présentés directement dans les hôpitaux, en demandant à avoir accès aux dossiers médicaux des patients. Nous sommes finalement parvenus à rassembler les données médicales de 10 patients, 7 hommes et 3 femmes âgés de 44 à 78 ans, et à les publier, afin que tous les oncologues puissent considérer ce type d'alternative pour les patients qui ne sont pas en état d'attendre les essais cliniques. Voici, regroupées dans un tableau, les données recueillies :

Stade Néoplasie pré-diagnostic	
Cas 1	51
Cas 2	68
Cas 3	74
Cas 4 (CBNPC*)	61
Cas 5	74
Cas 6	44
Cas 7	66
Cas 8	51
Cas 9	48
Cas 10	78

* Cancer bronchique non à petites cellules

7.3. Données recueillies sur 10 patients ayant associé jeûne et chimiothérapie.

Ces patients ont volontairement jeûné sur des temps variables qui vont de 48 à 140 heures avant la chimiothérapie et de 5 à 56 heures après. Bien que soumis en moyenne à quatre cycles de traitements chimiothérapeutiques, aucun d'entre eux n'a ressenti des effets secondaires causés par le jeûne lui-même autres qu'une sensation de faim et des vertiges. Les 6 patients qui n'ont pas systématiquement jeûné ont rapporté qu'ils souffraient moins de fatigue, de faiblesse et de troubles gastro-intestinaux lorsqu'ils associaient le jeûne à la chimiothérapie. Chez les patients dont on pouvait évaluer la progression du cancer, le jeûne n'a pas entravé les effets de la chimiothérapie (réduction du volume de la tumeur et baisse des marqueurs tumoraux). Bien évidemment, ce travail avait pour seul but de commencer à collecter des données sur la réponse des patients à l'association jeûne/chimiothérapie. Se sont ensuivies des études cliniques, menées de manière formelle.



7.4. Effets indésirables rapportés par les patients après la chimiothérapie avec ou sans jeûne périodique.

Études cliniques

En collaboration avec les oncologues Tanya Dorff et David Quinn, du Centre de cancérologie Norris (USC), l'un des plus importants aux États-Unis, nous avons récemment achevé une étude clinique dans laquelle 18 patients ont jeûné à l'eau pendant 24, 48 ou 72 heures avant de recevoir une chimiothérapie à base de platine. Le tableau ci-contre montre les résultats du traitement de ces patients : si l'on considère une vaste gamme d'effets secondaires, on voit clairement les effets protecteurs potentiels du jeûne de 72 heures par rapport à celui de 24 heures⁶.

De même, l'université de Leyde (Pays-Bas) a publié une petite étude sur 13 patientes atteintes de cancer du sein, qui comparait les effets secondaires d'une chimiothérapie précédée d'un jeûne à l'eau de deux

jours et ceux d'une chimiothérapie seule (groupe contrôle). Les résultats ont mis en évidence l'action protectrice du jeûne dans le groupe qui y était soumis par rapport au groupe contrôle (sous chimiothérapie et nourris normalement)⁷.

Enfin, une étude sur un échantillon plus vaste de patientes a été menée par l'hôpital universitaire de la Charité à Berlin, l'un des plus grands d'Europe, pour tester cette fois l'impact d'une *Fasting-Mimicking Diet*, à faible teneur en calories donc, sur les effets secondaires de la chimiothérapie chez 34 femmes atteintes de cancer du sein, ou de l'ovaire. Chez celles qui ont pratiqué en parallèle la FMD, une réduction importante des effets secondaires de la chimiothérapie a été observée⁸.

Toxicité	22 heures
État général	100%
État général	100%
Effets gastro	100%
Effets gastro	100%
Effets héma	100%
Effets héma	100%
Effets méta	100%
Effets méta	100%
Effets neuro	100%
Effets neuro	100%

7.5. Effets protecteurs d'un jeûne de 24, 48 ou 72 heures contre les effets secondaires induits par les chimiothérapies à base de platine administrées à 18 patient(e)s atteint(e)s de cancer du sein, de l'ovaire, de l'utérus et du poumon.

Des études cliniques randomisées sont en cours pour tester sur 300 personnes atteintes de cancer l'efficacité d'une *Fasting-Mimicking Diet* de quatre jours. Il s'agit d'une FMD spécifique, baptisée Chemolieve, que nous avons développée dans un but précis : minimiser les effets secondaires de la chimiothérapie mais aussi

renforcer sa capacité, ainsi que celles de nouveaux traitements anticancéreux, de destruction des cellules tumorales, et ce dans l'espoir d'une guérison complète, chez certains patients au moins. (Pour mémoire, les centres engagés dans les essais cliniques sur le Chemolieve sont le Centre de cancérologie Norris à Los Angeles, la Mayo Clinic à Rochester, le centre médico-universitaire de Leyde et l'hôpital San Martino de l'université de Gênes.)

En résumé :

1. De vastes expérimentations sur les animaux réalisées par au moins six laboratoires indépendants ont montré que le jeûne ou la FMD protégeaient contre les effets secondaires de nombreuses chimiothérapies.

2. Ces expérimentations ont également souligné que le jeûne ou la FMD augmentaient l'efficacité des thérapies standards du cancer du sein, de la prostate, du côlon et du rectum, du pancréas, du neuroblastome, du gliome, du cancer du poumon, du mésothéliome, du mélanome, etc.

3. Trois essais cliniques achevés et une étude de cas sur 75 patients ont mis en évidence que le jeûne et la FMD protégeaient efficacement contre de multiples effets secondaires de la chimiothérapie.

4. Des essais cliniques en cours dans les plus importants centres de recherche sur le cancer apportent actuellement des preuves supplémentaires sur les effets protecteurs du jeûne et de la FMD Chemolieve contre les effets secondaires de la chimiothérapie – plus de 200 patients l'ont déjà testée.

En attendant que ce produit ait prouvé son efficacité et soit accessible à tous, voici les recommandations que j'adresse aux oncologues et à leurs patients.

***Fasting-Mimicking Diet* et thérapie oncologique. Recommandations destinées aux oncologues et aux patients**

1. Avec l'accord de son oncologue, le patient peut jeûner ou pratiquer une FMD trois jours avant et un jour après la chimiothérapie. Ces indications peuvent varier en fonction du type de chimiothérapie administrée et de l'intervalle entre les cycles de traitement. Les patients ne devraient pas recommencer à manger (ou reprendre une alimentation normale) tant que la chimiothérapie injectée est sous le seuil de toxicité hématologique (en général 24-48 heures après l'administration). Pour les traitements qui durent jusqu'à trois jours,

les patients peuvent adopter une FMD un jour avant, trois jours durant et un jour après la chimiothérapie, soit cinq jours au total. Des traitements plus longs rendent la pratique du jeûne difficile mais, avec l'accord de l'oncologue, ils peuvent toujours être associés à une FMD qui apporte un nombre de calories supérieur.

2. Bien que des effets secondaires négatifs provoqués par le jeûne (augmentation des marqueurs de toxicité hépatique chez un patient recevant un cocktail chimiothérapeutique) aient rarement été constatés, il convient de garder à l'esprit les risques potentiels qu'il recèle. Ainsi, se réalimenter normalement juste après une chimiothérapie pourrait induire des dommages hépatiques : les chimiothérapies sont hépatotoxiques et le jeûne engendre une prolifération de cellules hépatiques. C'est pourquoi il est important de laisser passer au moins 24 heures après l'administration de la chimiothérapie. Par ailleurs, plusieurs patients se sont évanouis alors qu'ils prenaient une douche chaude après plusieurs jours de jeûne, probablement en raison d'une baisse de la pression artérielle et de la glycémie.

3. Pendant la période de jeûne, le patient ne devrait conduire ni voiture ni machine, à moins d'être accompagné. La plupart des personnes parviennent à conduire sans problème, mais certaines rencontrent des difficultés.

4. Vingt-quatre heures après la chimiothérapie, le patient devrait se nourrir seulement de glucides complexes (légumes, céréales, riz, pâtes, pain complet, etc.), pour éviter les désordres digestifs, puis de soupes de légumes et de fruits pendant les vingt-quatre heures suivantes. Ensuite, il pourra reprendre son alimentation habituelle, en étant particulièrement attentif aux éléments nutritifs (vitamines, minéraux, protéines, acides gras essentiels, etc.).

5. Le patient devrait aussi chercher à retrouver son poids normal avant d'entamer un autre cycle de jeûne.

6. Les patients obèses devraient consulter leur médecin pour savoir s'il leur est conseillé de conserver le poids qu'ils ont atteint après une FMD (donc éviter d'en reprendre).

7. Les patients diabétiques ne devraient pas se lancer dans un jeûne sans avoir vu leur endocrinologue. Ceux qui prennent de la metformine, de l'insuline ou des médicaments hypoglycémifiants *ne doivent absolument pas jeûner*. Ceux qui sont traités contre l'hypertension doivent consulter leur cardiologue car le jeûne induit une baisse de tension et, associé à certaines familles de médicaments, il n'est pas sans risque.

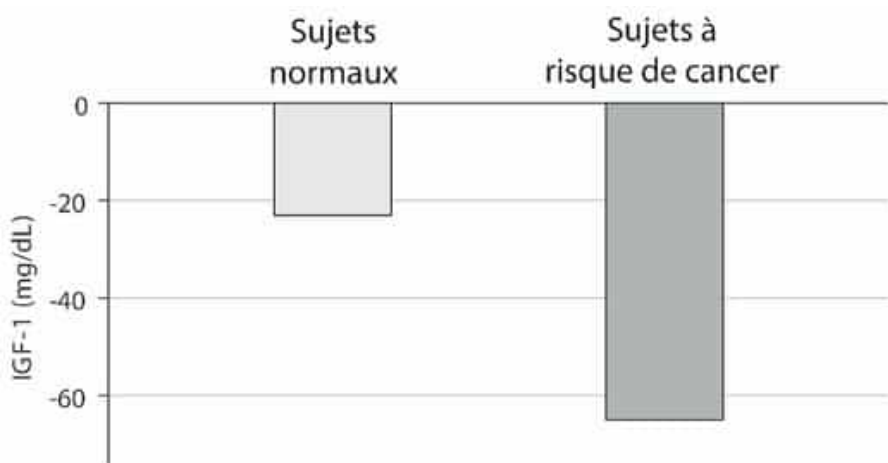
8. Tant que les essais cliniques ne seront pas achevés, le jeûne demeurera une procédure expérimentale et ne devra être envisagé qu'avec l'approbation de l'oncologue et quand d'autres options ne sont

pas disponibles ou se sont montrées inefficaces contre le cancer ou les effets secondaires de la chimiothérapie.

9. Entre un cycle de jeûne et un autre, il est recommandé de suivre un régime hautement nourrissant, mais à faible teneur en sucres et en protéines, lesquelles seront surtout végétales (égales à 0,7 gramme par kilo de poids corporel par jour et représentant 10 % de l'apport calorique quotidien). Il est préférable de consulter un nutritionniste ou un diététicien pour éviter tout déséquilibre nutritionnel et toute perte de poids non désirée.

En résumé

Si le régime de longévité peut être appliqué à titre préventif, il peut aussi se révéler bénéfique pour les personnes porteuses de mutations génétiques, le plus souvent héréditaires, sur les gènes BRCA, et qui présentent donc un risque augmenté de développer un cancer du sein (dans certains cas, le risque dépasse 80 %) ou, plus rarement, de l'ovaire – il réduit les facteurs de risque associés au cancer⁹. Une mastectomie prophylactique et divers procédés chirurgicaux parviennent à réduire ce risque, mais une alimentation équilibrée et le recours à la FMD peuvent concourir notablement à cette réduction¹⁰. Des essais cliniques suggèrent qu'une bonne stratégie alimentaire a le potentiel de réduire aussi les récives chez les patients qui sont en rémission¹¹. Les femmes qui ont subi une mastectomie prophylactique ne devraient associer cette intervention à aucune stratégie diététique dont l'efficacité n'a pas été établie.



vieillesse, est considérablement réduit après trois cycles de *Fasting-Mimicking Diet* chez les personnes susceptibles de développer un cancer.

Les recommandations nutritionnelles pour les personnes qui présentent un risque élevé de développer un cancer sont les suivantes :

1. Adoptez le régime de longévité en ne consommant pas plus 0,7 gramme de protéines par kilo de poids corporel et par jour.

2. Réduisez votre consommation de poisson à une ou deux fois par semaine et obtenez tous les nutriments nécessaires à partir des végétaux (ni fromage, ni lait, ni poulet, etc.).

3. Réduisez au minimum les sucres, donc également la consommation de pâtes et de pain. Il est important de maintenir un taux de sucre (glycémie) faible dans le sang, mais toujours sans courir de risques.

4. Gardez un poids et un indice de masse corporelle sains.

5. Optimisez l'activité physique.

6. Pratiquez une FMD de cinq jours tous les un à trois mois selon votre poids et votre état de santé (tous les trois mois si vous êtes en très bonne santé et si votre poids et votre circonférence abdominale sont idéaux ; tous les mois s'ils ne le sont pas). Rappelez-vous que dans les études sur la souris, la FMD s'est révélée tout aussi efficace que la chimiothérapie dans de nombreux cas et que, au lieu d'endommager les tissus et les organes sains, elle les protège et réduit l'apparition de cancers de presque 50 %.

7. Soyez très attentifs à votre équilibre nutritionnel : vous pouvez obtenir les acides gras essentiels (oméga 3/6), les vitamines, minéraux, etc., aussi bien à partir de poissons comme le saumon et les anchois que d'une vaste gamme de légumes et de légumineuses (brocolis, carottes, poivrons verts, tomates, pois chiches, lentilles, petits pois, haricots noirs, etc.). Votre système immunitaire est l'un des remparts les plus efficaces contre le cancer : votre alimentation doit être très équilibrée de façon à le stimuler. C'est votre immunité qui prévient notamment la formation de cancer en éliminant les cellules cancéreuses ou précancéreuses. Une alimentation déséquilibrée peut entraîner une défaillance du système immunitaire, ou un dérèglement hormonal. Consultez les exemples de repas hautement nourrissants à la fin de cet ouvrage.

8. Parlez avec votre oncologue de la possibilité de prendre quotidiennement sur plusieurs semaines 6 grammes de vitamine C par voie orale dans les formes liposomales ou Ester-C qui limitent les effets secondaires gastro-intestinaux. Un bon nombre de recherches récentes montrent que cette vitamine renforce la capacité de combattre les cellules cancéreuses et augmente l'efficacité des traitements. Ces effets préventifs sont encore controversés, mais, quoi qu'il en soit, de telles doses quotidiennes à quelques mois d'intervalle

sont inoffensives. Les effets les plus prometteurs ont été obtenus avec de la vitamine C par injection¹².

9. Faites le plein de bonnes graisses (huile d'olive, fruits à coque, poissons gras) et réduisez fortement votre consommation de graisses saturées, y compris celles d'origine végétale.

10. Consommez aussi peu d'alcool que possible.

1 Le contenu de ce chapitre ne doit en aucun cas être utilisé pour s'autoétablir un diagnostic ou s'autoprescrire un traitement. Il est également destiné au médecin qui vous suit.

2 Pour plus d'informations : <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/medecine-translazionale/> (N.d.É.)

3 Y. Shi, E. Felley-Bosco, T. M. Marti, K. Orłowski, M. Pruschy, R. A. Stahel, "Starvation-induced activation of ATM/Chk2/p53 signaling sensitizes cancer cells to cisplatin", *BMC Cancer*, décembre 2012.

4 S. Di Biase *et al.*, + V. D. Longo, Fasting-Mimicking Diet reduces HO-1 to promote T cell-mediated tumor cytotoxicity, *Cancer Cell*, juillet 2016.

5 *Ibid.*

6 T. B. Dorff *et al.*, "Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy", *BMC Cancer*, juin 2016.

7 S. De Groot *et al.*, "The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients : a randomized pilot study", *BMC Cancer*, octobre 2015.

8 Étude non encore publiée.

9 M. Levine, *et al.*, + V. D. Longo, art. cité p. 98. M. Wei *et al.*, + V. D. Longo, art. cité p. 136.

10 S. Brandhorst, I. Y. Choi *et al.* + V. D. Longo, "A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan", *Cell Metabolism*, juillet 2015.

11 C. R. Marignac *et al.*, "Prolonged nightly fasting and breast cancer prognosis", *JAMA Oncology*, août 2016.

12 E. Cameron and L. Pauling, "Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer : prolongation of survival times in terminal human cancer", *PNAS*, octobre 1976.

VIII

ALIMENTATION ET *FASTING-MIMICKING DIET* DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2¹

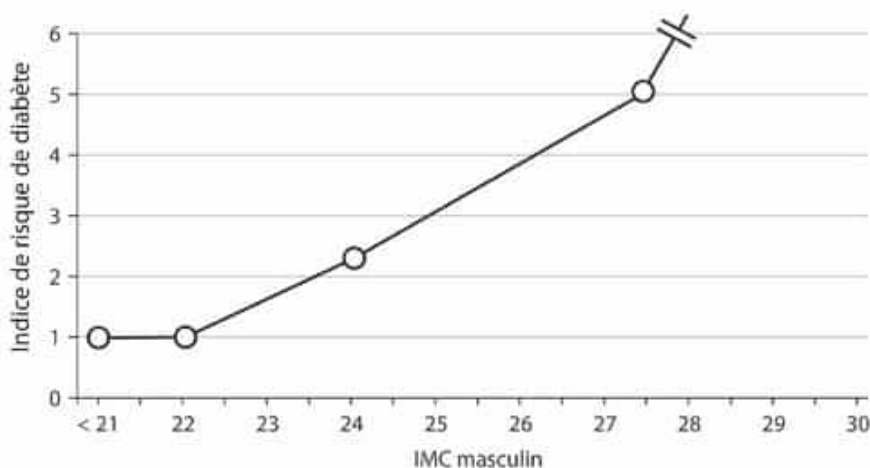
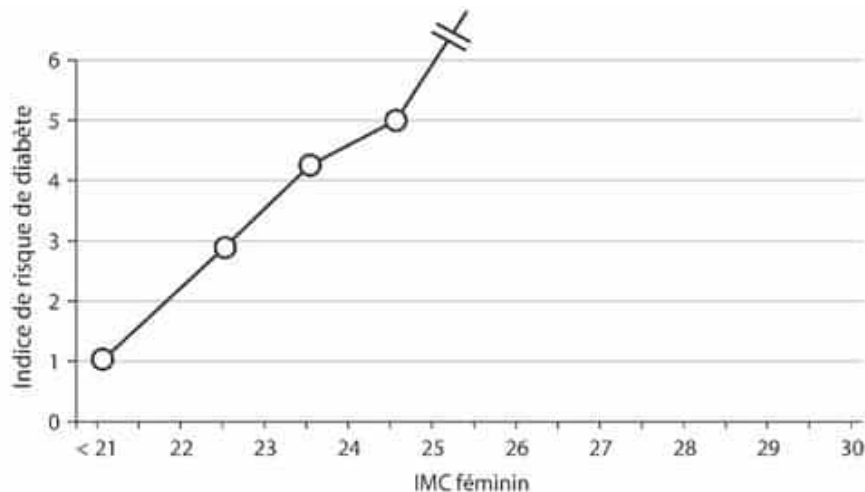
Je remercie pour sa lecture et les conseils relatifs à ce chapitre le professeur Hanno Pijl, endocrinologue et diabétologue, directeur du département d'endocrinologie et des maladies métaboliques du Centre médical de l'université de Leyde (Pays-Bas), expert du recours au jeûne et aux stratégies alimentaires.

Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est l'une des affections les plus répandues : aux États-Unis, plus de 27 millions de personnes en souffrent et 86 millions, atteints de ce que l'on nomme le prédiabète, en sont menacées (leur taux de glycémie est légèrement supérieur à la normale, mais inférieur à la fourchette qui permet de poser un diagnostic de diabète). En France, 3, 7 millions de personnes prenaient un traitement médicamenteux pour leur diabète en 2015² (parmi lesquelles 90 % de diabétiques de type 2). Selon l'Organisation mondiale de la santé (oms), le nombre de personnes auxquelles on a diagnostiqué un diabète dans le monde a quadruplé en trente-cinq ans : on est passé de 100 millions en 1980 à 422 millions en 2014. Le diagnostic est établi à partir des taux de HbA1c, dont la valeur biologique permet de déterminer la concentration de glucose dans le sang : le glucose réagit avec l'hémoglobine pour former l'"hémoglobine glyquée" ou HbA1c. Le diagnostic de diabète est aussi posé quand, le matin à jeun, le taux de glucose dépasse 1,25 g/l. Les symptômes typiques de la maladie sont les suivants :

- grande soif ;
- miction fréquente ;
- vision floue ;
- irritabilité ;
- engourdissement des mains ou des pieds ;
- fatigue.

Dans le diabète de type 2, l'insuline que sécrète le pancréas est mal utilisée par les cellules de l'organisme (muscles, foie et cellules adipeuses) qui ne répondent pas correctement – on parle alors d'insulinorésistance –, et provoquent une accumulation du glucose dans le sang. Nous pouvons décrire l'insuline comme la clé permettant d'ouvrir la porte des cellules de façon à ce que le glucose puisse y entrer. Chez les patients diabétiques, cette clé fonctionne mal et la porte ne s'ouvre pas complètement, si bien que le glucose ne pénètre pas dans les cellules à un taux suffisant. Le dommage causé aux cellules saines, cependant, commence bien avant que le diabète ne soit diagnostiqué et, dans la majorité des cas, le fait d'être en surpoids, et en particulier obèse, ou d'avoir un excès de graisse abdominale favorise l'apparition d'un diabète de type 2 ou d'un prédiabète (quand la glycémie à jeun est comprise entre 1 et 1,25 g/l).



8.1. Le risque de diabète augmente avec la hausse de l'indice de masse corporelle (IMC). (L'IMC normal se situe entre 18,5 et 25.)

En prenant comme paramètre l'indice de masse corporelle, le risque de diabète est six fois plus important chez les femmes ayant un IMC de 25 que chez celles ayant un IMC de 21. C'est la différence entre deux femmes de 1,67 m pesant respectivement 70 kilos et 59 kilos. On observe la même incidence chez les hommes ayant un IMC de 27,5 ou de 22 : entre deux hommes mesurant 1,78 m, celui qui pèse 69 kilos a un risque de diabète cinq fois inférieur à celui qui pèse 87 kilos³ (cf. fig. 8.1, page précédente). (Rappelons que l'IMC normal se situe entre 18,5 et 25.)

Une autre étude a montré que le meilleur moyen d'évaluer le risque de diabète est de mesurer la circonférence abdominale. Les hommes

dont la circonférence abdominale dépasse 102 cm et les femmes dont la circonférence abdominale dépasse 88 cm constituent le groupe le plus à risque⁴.

Alimentation, contrôle du poids et prévention du diabète

Maintenir un poids idéal réduit considérablement le risque de développer un diabète. Des études menées sur l'homme et sur le singe montrent qu'un régime imposant une restriction calorique importante et entraînant une perte de poids a deux actions : soit il empêche totalement le développement du diabète (chez le singe), soit il provoque une telle baisse de la glycémie à jeun et une telle réduction de la graisse abdominale qu'il rend hautement improbable son développement (chez l'homme)⁵.

Néanmoins, la très grande majorité des personnes a du mal à suivre un régime comportant une restriction calorique de 30 %, à renoncer à ses aliments préférés, et ne souhaite ni perdre beaucoup de masse musculaire ni devenir maigre. Il est donc important d'identifier des stratégies appropriées pour elles, d'autant que, pratiquée sur le long terme, la restriction calorique peut entraîner d'autres effets secondaires. Plusieurs études montrent en outre que parmi les personnes qui se soumettent à une restriction calorique quotidienne, la glycémie à jeun ne diminue pas autant chez les obèses que chez les personnes de poids normal⁶. Voyons à présent comment changer d'alimentation, quelles FMD adopter, à quel rythme, pour prévenir ou faire régresser le diabète.

Modifier son alimentation pour prévenir et faire régresser le diabète

1. Adoptez le régime de longévité (cf. chap. IV)

Associé à l'activité physique décrite au chapitre V, ce régime vous aidera à maintenir un poids et une circonférence abdominale optimaux et peut aussi réduire le risque d'apparition d'un diabète indépendamment de votre poids.

2. Répartissez vos repas sur un maximum de douze heures

J'ai présenté les arguments concernant l'intervalle de temps dans

lequel devraient être répartis les repas au chapitre iv. Si vous êtes une femme de 70 kilos et de 1,60 m et si vous avez l'habitude de prendre votre petit-déjeuner à 8 heures du matin et la dernière collation à 23 heures, cela signifie que vous vous nourrissez pendant quinze heures chaque jour : cela aura probablement une incidence sur votre poids et sur votre sommeil⁷. Une stratégie pour perdre du poids consiste à réduire cet intervalle de temps à onze-douze heures, en prenant par exemple la dernière collation à 19 ou 20 heures⁸. Ce schéma est souvent observé dans les populations connaissant une grande longévité. Et s'il n'est pas suffisant de limiter la prise de nourriture dans un laps de temps de onze-douze heures par jour, celui-ci peut être réduit à dix heures ou même à huit (de 8 à 18 heures ou de 8 à 16 heures). Notons néanmoins qu'une réduction importante (sous 11-12 heures) peut avoir des effets secondaires en favorisant l'apparition de calculs biliaires⁹. Et que l'absence de petit-déjeuner a des conséquences négatives sur la santé en général et tend à augmenter le risque de maladie cardiovasculaire¹⁰.

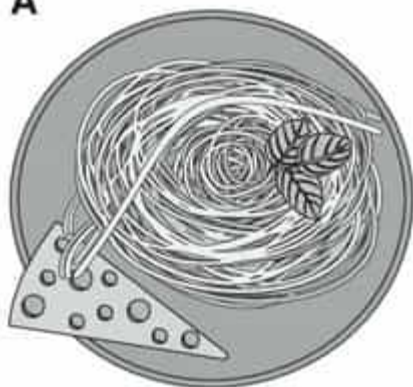
3. Mangez plus, pas moins

Si vous mangez une part de gâteau relativement petite, qui contient néanmoins beaucoup de graisses et de sucres, ou encore 150 grammes de pâtes ou de pizza au fromage, vous consommez environ 800 calories, sans pour autant avoir ingéré une grosse quantité de nourriture ni bénéficié d'un apport suffisant en vitamines et en minéraux. Si au contraire vous mangez 40 grammes de pâtes (environ 140 calories), auxquels vous ajoutez 400 grammes de pois chiches (environ 330 calories), plus 320 grammes de légumes variés (environ 210 calories) et 15 grammes d'huile d'olive (120 calories), vous atteignez 800 calories en mangeant plus et mieux surtout.

L'option B est évidemment préférable pour plusieurs raisons : 1. Elle procure davantage de vitamines, minéraux et autres nutriments qui envoient au cerveau des signaux de satiété. 2. Elle diminue la libération d'insuline. 3. Elle permet de manger plus du double de nourriture (en poids) comparée à l'option A, en remplissant et en dilatant l'estomac, donc en envoyant au cerveau davantage de signaux de satiété, tout en apportant 30 % de calories en moins. 4. Elle remplace les graisses saturées du fromage par les graisses monoinsaturées de l'huile d'olive, qui sont protectrices. 5. Pour bien des personnes, elle sera plus agréable au palais, parce que les aliments riches en graisses saturées et en sucres tendent à masquer la saveur des autres ingrédients. 6. Beaucoup se sentiront également plus légers et ne souffriront pas de reflux gastrique, alors qu'ils auront avalé une

quantité de nourriture deux fois supérieure.

A



8.2. Option A

=

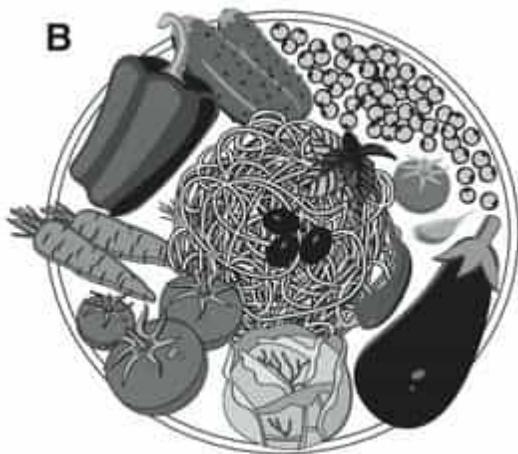
360 grammes ; 1 110 calories.

Option A^{*} (choix erroné) :

150 grammes de pâtes ou de pizza (540 calories) ; 150 grammes de fromage (550 calories) ; 60 grammes de sauce (20 calories) :

Poids total = **360 grammes** ; total des calories = **1 110**

B



Option B

=

775 grammes ; 800 calories.

Option B^{} (choix juste) :**

40 grammes de pâtes (environ 140 calories) ; 400 grammes de pois chiches ou de haricots (environ 330 calories ; poids net égoutté) ; 320 grammes de légumes variés (environ 210 calories) ; 15 grammes d'huile d'olive (120 calories) :

Poids total = **775 grammes** ; total des calories = **800**

Naturellement, des repas abondants, en particulier le soir, sont susceptibles de provoquer un reflux gastrique, même en suivant l'option B. Il est alors conseillé de s'adresser à un gastroentérologue et de réduire la quantité de nourriture ingérée pendant les repas.

4. Prenez deux repas et une collation par jour

Préconiser cinq à six petits repas par jour n'est certainement pas une bonne idée, surtout pour les personnes qui ont tendance à prendre du poids ou doivent en perdre. La bonne stratégie pour maintenir son poids ou perdre quelques kilos est de prendre un petit-déjeuner léger, un déjeuner copieux et une collation dans l'après-midi ou un dîner très léger – c'est celle qu'ont adoptée maintes populations qui se distinguent par leur longévité. Bien sûr, si l'on veut s'assurer qu'il n'existe pas de contre-indications à cette stratégie, il est préférable de consulter auparavant un nutritionniste ou un diététicien. L'alternative peut être un petit-déjeuner léger, une collation au déjeuner et un dîner plus copieux. Dans certains cas, surtout chez les personnes âgées ou malades, un repas copieux peut entraîner des problèmes digestifs ou un reflux gastrique. Il est alors nécessaire d'avancer l'heure du repas principal, ou encore d'opter pour une solution qui comprenne, outre le petit-déjeuner, deux repas moins abondants au lieu d'un plus copieux.

5. Mangez plus de glucides complexes et de légumes, et moins de sucres, de pâtes, de pain et de mauvaises graisses

Tant que vous n'avez pas atteint un poids et une circonférence abdominale satisfaisants, et même une fois atteints, les sucres et les amidons (riz, pâtes, pain, etc.), de même que les graisses saturées (fromages, beurre, sucreries, etc.) doivent être réduits au minimum. Le foie utilise les sucres en excès pour générer des graisses qui sont emmagasinées dans le foie lui-même ou transportées dans différents points de stockage, parmi lesquels l'abdomen (graisses viscérales) et les régions situées sous la peau du corps tout entier (graisses sous-cutanées).

Le rôle des graisses dans l'obésité et les maladies est encore sujet à controverse. Alors qu'on pensait communément qu'une alimentation riche en graisses entraînait l'obésité, nous savons désormais qu'elle peut y contribuer, mais que c'est en réalité une alimentation riche en sucres, amidons et graisses saturées qui en est la cause principale. Du

reste, nous l'avons vu, une alimentation riche en graisses mais pauvre en glucides conduira dans la majorité des cas à une perte de poids, due (en partie seulement) à une perte d'eau et de masse musculaire. À long terme, les régimes riches en graisses et en protéines sont les pires qui soient : en témoignent, selon des expérimentations sur la souris et des études épidémiologiques sur l'homme, leur association avec la mortalité globale et leur incidence sur le cancer et les décès dus au cancer. Les graisses saines, au contraire, notamment l'huile d'olive et celles des fruits à coque (noix, amandes, noisettes, etc.), sont depuis toujours associées à la santé et à la longévité. Une poignée de fruits à coque devrait même faire partie de l'alimentation quotidienne, tout comme il est recommandé d'utiliser l'huile d'olive avec générosité dans les salades et dans tous plats qui s'y prêtent.

6. Mangez peu mais suffisamment de protéines

Une étude menée sur 40 000 hommes suivis pendant près de vingt ans a montré qu'une alimentation pauvre en glucides et riche en protéines et en graisses animales double le risque de développer un diabète¹¹. Ces données concordent avec l'étude que nous avons publiée en 2014 où, avec l'aide du gérontologue Morgan Levine, nous avons suivi une population de 6 000 personnes aux États-Unis et constaté que le risque de diabète augmentait chez celles qui consommaient plus de protéines¹².

Dans deux autres études¹³, conduites grâce aux travaux de Priya Balasubramanian et de Jaime Guevara, de l'Institut d'endocrinologie de Quito (Équateur), nous montrons que 100 patients équatoriens atteints du syndrome de Laron, une anomalie génétique du récepteur de l'hormone de croissance entraînant une forme de nanisme (ils mesurent environ un mètre), deviennent davantage obèses que leurs parents non affectés par ce syndrome, qui vivent pourtant dans les mêmes villes et les mêmes maisons, mangent de la même manière et sont exposés aux mêmes aléas. Cependant, quel que soit leur poids, aucun individu atteint de ce syndrome n'a jusqu'ici développé de diabète. Nous avons vu qu'un régime riche en protéines peut favoriser l'apparition du diabète, tandis qu'un régime pauvre en protéines ou une altération du récepteur de l'hormone de croissance empêche ou réduit drastiquement les effets de l'obésité sur le diabète. Sachant que ce sont les protéines qui stimulent l'hormone de croissance, être atteint du syndrome de Laron équivaut à suivre un régime pauvre en protéines. Nos conclusions ont été confirmées aussi par les travaux du groupe de recherche de John Kopchick, dans l'Ohio, qui a mis en évidence que les souris atteintes d'un dysfonctionnement du récepteur de l'hormone de croissance étaient protégées du diabète¹⁴. Mais la

preuve définitive de notre hypothèse a été apportée en 2015, quand nous avons soumis à un test de tolérance au glucose les personnes atteintes du syndrome de Laron. Non seulement elles se sont révélées non insulino-résistantes, mais aussi insulino-sensibles : l'insuline libérée par le pancréas est capable de réguler leur glycémie de façon supérieure à la normale, bien que la majorité d'entre elles fût en surpoids ou obèse¹⁵. L'insulino-résistance étant la principale cause de diabète de type 2, cette découverte pourrait expliquer la raison pour laquelle ces personnes n'en développent pas.

Régime 5 : 2 et diabète

Toutes les recommandations que je viens d'exposer peuvent être appliquées dans le cadre du traitement d'un diabète de type 2. Cependant, nombre de diabétiques ont des difficultés à changer totalement ou partiellement de régime alimentaire.

Le jeûne à l'eau, nous l'avons vu, est trop dangereux et difficile pour la plupart des personnes, en particulier les diabétiques¹⁶, et devrait être pratiqué uniquement dans des cliniques spécialisées et sous surveillance médicale. Tandis que deux stratégies alimentaires élaborées sur le principe du jeûne intermittent ont prouvé leur efficacité contre de nombreux facteurs de risque du diabète : la première, développée par mon laboratoire, sera décrite dans la section suivante ; la seconde, conçue par une équipe de chercheurs, dont Michelle Harvie, pour des personnes en surpoids, a, entre autres avantages, celui de pouvoir être mise en œuvre avec une supervision médicale minimale. Les personnes suivies ont adopté pendant six mois le régime suivant : cinq jours par semaine, elles ont mangé normalement ; les deux autres jours, elles ont restreint leur apport calorique de 75 % pour ne consommer que 500-600 calories, issues principalement de protéines. Résultats : une perte de graisse abdominale, une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une baisse de la pression artérielle¹⁷. Cependant, les effets sur la glycémie des patients en surpoids n'ont pas été probants, signe que les diabétiques¹⁸ nécessitent un traitement plus long.

Qui plus est, alterner continuellement une consommation de 2 000 calories et une de 500 peut provoquer des troubles métaboliques et du sommeil, semblables à ceux causés par le *jetlag*. Néanmoins, ce régime, dénommé 5 : 2, a été expérimenté par des milliers de personnes, surtout pour perdre du poids, et beaucoup en ont tiré de réels bénéfices. La décision de l'adopter dans un cadre préventif ou curatif appartient donc au médecin et au patient.

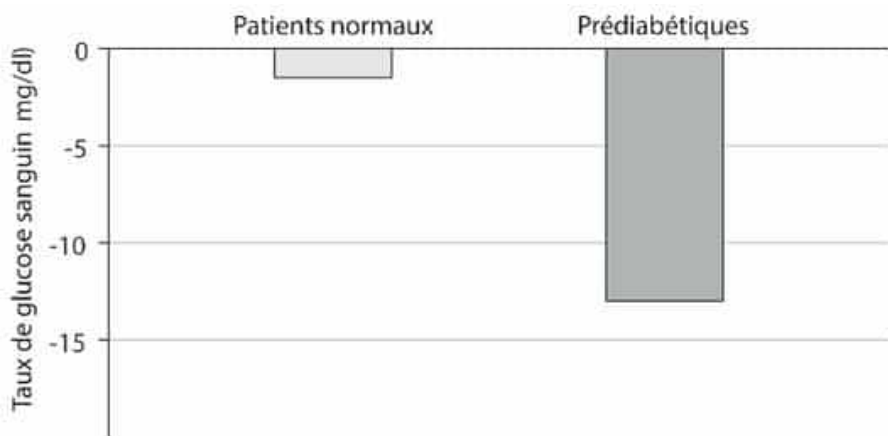
FMD et thérapie du diabète

Les médicaments des diabétiques diminuent le taux de glucose dans le sang mais ne ciblent pas les causes premières du diabète – certaines étant connues depuis longtemps, d'autres tout juste découvertes. Les résultats de nos études sur 100 patients sont très prometteurs et montrent que cinq jours de FMD par mois durant trois mois, une diète imitant les effets du jeûne qui prodigue entre 750 et 1 100 calories par jour, réduisent les principaux facteurs de risques de diabète¹⁹ :

1. On a observé chez les personnes en surpoids une perte d'un peu plus de 3,5 kilos et une réduction de la graisse abdominale entraînant une diminution de la circonférence abdominale de plus de 2,5 cm, sans perte de masse musculaire (ou alors minimale) – même phénomène que chez la souris.

2. Chez les sujets ayant un taux élevé d'IGF-1 (facteur de croissance) qui, nous l'avons vu, pourrait représenter un facteur de risque du diabète, la FMD entraîne une forte baisse dudit taux.

3. Chez les prédiabétiques, elle diminue la glycémie à jeun d'environ 1,2 g/l – ce qui représente une baisse de plus de 11 %, deux à trois fois supérieure à celle obtenue avec d'autres régimes, plus contraignants, comme le régime 5 : 2 et le jeûne intermittent un jour sur deux.



8.3. Diminution du taux de glucose dans le sang chez des patients normaux ou prédiabétiques après 3 cycles de FMD.

4. Chez les sujets ayant des taux élevés de lipides, on a constaté une baisse des triglycérides qui sont un facteur de risque du diabète de type 2.

5. Chez les sujets hypertendus, elle favorise une baisse de la

pression systolique et diastolique de 6 %. La tension artérielle élevée étant un autre facteur de risque du diabète.

Reprogrammation et régénération du métabolisme pour traiter le diabète

En tant que scientifiques, nous employons le terme de “guérison” avec prudence, du fait de son caractère possiblement excessif. Néanmoins, pour beaucoup de diabétiques et la grande majorité des prédiabétiques, des stratégies alimentaires citées peuvent mener à la guérison – les données cliniques sont éloquentes. Cela ne signifie pas qu’ils guériront tous ou qu’il s’agit là de stratégies simples à mettre en œuvre. Mais la majorité des patients qui parviennent à changer leur alimentation sur le long terme ou à pratiquer périodiquement une FMD, et mieux encore les deux, peuvent se libérer du diabète définitivement, surtout s’ils commencent peu après le diagnostic initial, quand leur pancréas est encore en bon état de fonctionnement.

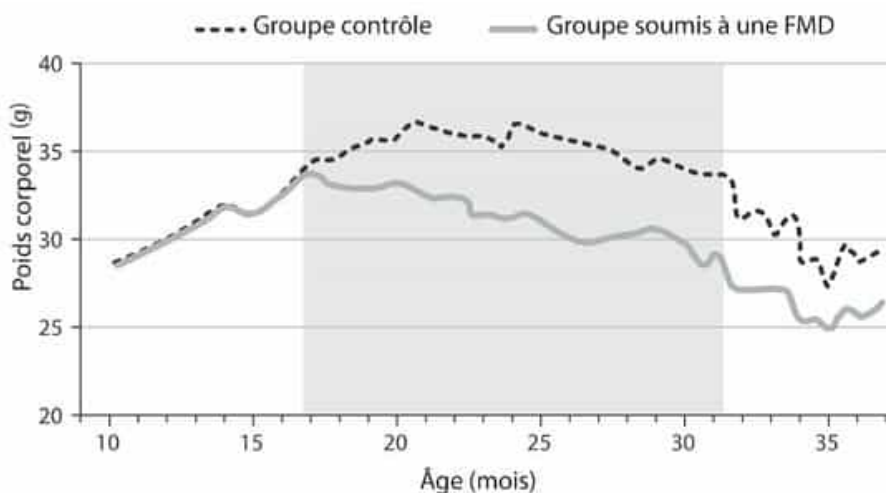
Naturellement, confirmer l’efficacité de ces stratégies requiert de compléter les essais cliniques en passant à un échantillon de plus de mille personnes. J’invite cependant les patients à en parler dès à présent avec leur endocrinologue et à considérer la possibilité de commencer immédiatement. Les données obtenues grâce aux recherches sur la souris et sur l’homme montrent que la FMD est une stratégie puissante qui peut aider à guérir le diabète de type 2 pour les raisons suivantes :

1. Réduction de la graisse abdominale et de la stéatose hépatique. Chez la souris comme chez l’homme, la FMD pousse le corps à brûler beaucoup de graisse, surtout abdominale et viscérale, mais aussi au niveau du foie – la graisse joue un rôle central dans le développement du diabète et d’autres maladies. Qui plus est, les souris soumises à deux cycles par mois de FMD absorbent la même quantité mensuelle de calories que les souris alimentées normalement, mais elles continuent à perdre du poids, ce qui suggère qu’elles continuent à brûler des graisses même après le retour à une alimentation normale (cf. fig. 8.4, p. 198).

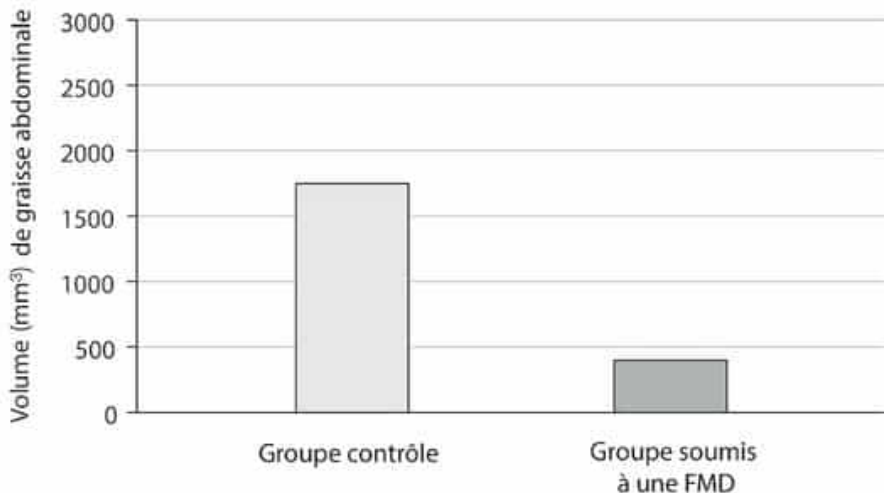
2. Perte de graisse sans perte musculaire. Dans les essais cliniques, les personnes obèses ont perdu environ 4 kg après trois cycles de FMD et les personnes en surpoids un peu plus de 2 kg. Aucune perte de masse musculaire n’a été observée, ou à peine.

3. Réinitialisation des processus cellulaires/régénération et autophagie. La FMD déclenche le mécanisme d’autophagie qui répare ou élimine les composants endommagés des cellules pour les remplacer par des composants nouvellement générés, et stimule la

régénération et le rajeunissement cellulaires en activant les cellules souches. Un processus qui, chez la souris, se produit dans plusieurs organes et systèmes, dont le sang, le cerveau, les muscles, le foie et le pancréas. Les résultats des essais cliniques suggèrent que le même processus de régénération a lieu chez l'homme. Par exemple, chez les personnes en bonne santé, ayant un taux de glucose bas et une tension normale, la FMD a eu des effets minimes ou nuls, sans risque donc : pas de baisse excessive de la tension artérielle, de la glycémie. Mais ses effets sur le taux de glucose, la tension artérielle et autres facteurs de risque du diabète ont été beaucoup plus prononcés chez les personnes qui, au début de l'essai, présentaient d'évidents facteurs de risques de vieillissement ou de maladies, tendant à indiquer soit un rajeunissement, soit une régénération des cellules endommagées, soit les deux. Si les cellules des muscles qui répondent mal à l'insuline sont réparées, rajeunies ou régénérées, elles peuvent recommencer à fonctionner normalement. Sans surprise, l'insulinorésistance est relativement rare chez les sujets jeunes, en particulier non obèses, alors qu'elle est très fréquente chez les personnes âgées, même non obèses.



8.4. Baisse de poids chez les souris d'âge moyen soumises à une *Fasting-Mimicking Diet* sans restriction calorique comparativement à celles qui sont nourries normalement (groupe contrôle).



8.5. Réduction de la graisse abdominale chez les souris soumises à une *Fasting-Mimicking Diet*.

Un récit inquiétant (avec une fin heureuse)

J'ai envie de partager le courriel que m'a adressé un patient diabétique à double titre ; d'une part, il souligne l'efficacité de la FMD et du régime de longévité pour la prévention et la thérapie des maladies comme le diabète ; de l'autre, il révèle les dangers de l'automédication. Ce patient a pris beaucoup de risques en associant des injections d'IGF-1 et le type de régime que je préconise.

Cher docteur Longo,

Vous l'ignorez, mais vous m'avez sauvé la vie. En décembre dernier, j'ai commencé ma descente aux enfers avec une paralysie de la jambe gauche, et j'ai passé la nuit de Noël à l'hôpital. Une série infinie d'examens sanguins n'a rien identifié d'alarmant. Je souffrais d'un fort reflux gastrique, de digestion difficile et de vomissements continus, mais la gastroscopie, le bilan allergologique et les tests d'intolérances alimentaires n'ont rien révélé d'anormal. Selon les médecins, j'allais bien. À partir du mois de mars, j'ai éliminé la viande, le lait et les aliments contenant du lactose, avec quelques résultats, mais il suffisait que je marche plus de 150 mètres pour être hors d'haleine. J'ai pris du poids et, tout en mangeant normalement, j'en suis arrivé à peser 120 kilos, avec pour conséquence un œdème aux jambes, puis dans tout le corps. Les examens ont révélé une stéatose hépatique grave qui était en train d'évoluer en

cirrhose. Le foie prenait beaucoup de place dans la cavité abdominale, il appuyait sur l'estomac – là était sans doute la cause du reflux – et avait provoqué une pleurite dans la partie basse des poumons, d'où ma toux continue.

Le 5 juin, tout a changé. Je tombai par hasard sur une revue qui mentionnait en couverture le titre de votre article "Guérir en mangeant moins". J'ai pensé : "Oui, bien sûr, encore le énième régime à la mode." J'ai lu l'article, et suis resté bouche bée. Tenez compte du fait que je suis diabétique (insuline, 18 unités de NovoRapid, trois fois par jour ; 22 unités de Lantus le soir – comprimés de metformine et médicaments pour diminuer la pression artérielle). J'ai adopté le régime Longo à la fin du mois de juin, et tout a changé. Résultat : je pèse désormais 104 kilos, je marche ou je cours cinq kilomètres par jour et je prends des cours de plongée sous-marine. J'ai éliminé les médicaments du soir (Lantus), qui provoquait une forte hypoglycémie nocturne, et j'ai réduit le NovoRapid à 6 unités le matin, 10 au déjeuner et 8 au dîner. J'ai arrêté la metformine. J'ai éliminé tout type de viande, le lait et les aliments contenant du lactose, le beurre, la margarine, les aliments frits, l'alcool, les pâtisseries et le sucre, et ma glycémie ne dépasse plus jamais 14,5. Mes médecins étaient profondément surpris de l'amélioration de mon état et ils m'ont demandé une copie de votre article.

Dans ce cas précis, le patient n'a pas adopté la FMD mais le régime de longévité. C'était suffisant pour resensibiliser ses cellules à l'insuline, et concourir à causer une forte hypoglycémie nocturne. Cet homme le sait maintenant : en changeant aussi drastiquement son alimentation sans consulter de spécialiste, il a risqué sa vie. S'il avait aussi suivi une FMD, les risques auraient été encore plus grands pendant son sommeil.

En somme, les résultats du jeûne sur les patients diabétiques sont très bons, mais l'automédication est dangereuse, et je la déconseille vivement. La grave erreur de cet homme a été d'associer le régime de longévité avec l'insuline. Il lui aurait suffi de consulter le bon médecin, et il aurait pu adopter le même régime, voire ajouter une FMD périodique : il aurait obtenu de meilleurs résultats sans risquer de choc hypoglycémique.

Si votre médecin manifeste quelque réticence à vous aider, insistez un peu et, s'il continue de s'opposer à la mise en œuvre d'une stratégie alimentaire, je vous conseille de chercher un praticien spécialisé dans la médecine intégrative. Cela ne signifie pas que les thérapies standards ne peuvent être efficaces ou déterminantes, mais qu'un médecin devrait chercher à privilégier l'utilisation de méthodes qui soignent par rapport à celles qui ralentissent la maladie. En fin de compte, le choix vous appartient, mais le recours à un régime thérapeutique ou préventif doit recevoir l'approbation d'un médecin

qualifié. J'ai récemment développé à l'université de Gênes une formation pour les médecins, les biologistes et les diététiciens intéressés par le régime de longévité et la FMD. J'espère ainsi créer un réseau de personnes spécialisées dans plusieurs pays.

Soigner l'obésité

Il n'est pas besoin d'aller bien loin pour rencontrer des personnes souffrant d'obésité, de diabète, de cancer, de troubles cardiaques ou de la maladie d'Alzheimer, et il ne se passe pas une semaine sans que quelqu'un ne me contacte pour me dire que les médecins ont baissé les bras, que le stade de sa maladie est trop avancé. Aussi, je me sers souvent des données scientifiques recueillies dans mon laboratoire ou sur le terrain pour concevoir un plan d'action que je partage ensuite avec les patients et leur médecin. Je rapporte ici deux de ces cas – le premier est le témoignage direct d'une femme ayant perdu 18 kilos.

Cas 1

“J'ai suivi jusqu'à maintenant quinze cycles de FMD ProLon d'une durée de cinq jours chacun. En tout, j'ai perdu 18 kilos (passant de 114 à 96 kilos, soit une perte de 1,2 kilo par cycle). Comme la gamme ProLon a été indisponible pendant dix mois, j'ai repris environ 2,7 kilos. Ma pression artérielle est descendue de 13/8 à 12/7. Pendant les trois à quatre semaines entre un cycle et l'autre, j'ai un regain d'énergie et suis capable de travailler plus longtemps sans perdre ma concentration.

La FMD n'est pas ce que j'appellerais une diète “amusante”. Aimant varier les aliments, je préférerais une alimentation plus “internationale”. Cependant, la durée de cinq jours est suffisamment courte pour être supportable – je ne suis pas affamée. En outre, après cinq jours, je peux reprendre mon alimentation habituelle et manger avec plaisir tout ce que je désire. Pour conserver le poids atteint, j'évite les excès, même si parfois, entre les cycles, je mange un hamburger, un ou deux yaourts glacés et même une pâtisserie, si bien que ce régime ne représente pas un sacrifice.”

Cas 2

Une autre personne obèse, que j'ai aidée pendant quinze ans, avait tout essayé pour perdre du poids. L'homme en question pesait au départ 111 kilos (dangereux...), avait une circonférence abdominale de 127 cm et un pourcentage de graisse corporelle de 38 % – soit un

risque très élevé de développer un diabète. Ce patient commença alors un cycle de FMD par mois pendant trois mois, et son poids, sa tension artérielle et son taux d'HbA1c s'améliorèrent, mais en vain, car entre un cycle et l'autre, le patient reprenait un régime alimentaire riche en graisses, sucres et amidons et, avec lui, quasiment tout le poids perdu. Le risque élevé de maladie auquel il était exposé m'amena à lui proposer de suivre quatre cycles consécutifs de FMD, sous supervision médicale. Je savais que les cliniques où l'on pratique le jeûne soumettent les patients à des diètes de 200 calories par jour, parfois même pendant quatre semaines, sans trop de problèmes. Trois semaines de FMD apportant 750 à 800 calories par jour me semblaient donc raisonnables, même si le patient devait être prudent et collaborer étroitement avec son médecin et moi.

Cette stratégie fut opérationnelle : il perdit presque 14 kilos, de graisse abdominale essentiellement, et retrouva son énergie et un sentiment bien-être. Un an plus tard, non seulement son poids s'était maintenu, mais il continuait à maigrir ; et il affirmait que la FMD, outre les kilos qu'elle lui avait fait perdre, l'avait conduit à changer de son propre chef sa manière de s'alimenter. Cette stratégie a fonctionné pour de nombreuses personnes, hommes et femmes, que j'ai suivies en dehors des études cliniques.

Qu'il soit clair que l'option des cycles consécutifs (deux ou plus) de FMD doit être considérée uniquement si celle des cycles périodiques a échoué et avec l'accord et sous le contrôle du médecin (de préférence spécialisé dans les thérapies du jeûne prolongé). Une mise en œuvre erronée de la pratique du jeûne peut entraîner des effets secondaires : une baisse excessive de la tension artérielle ou de la glycémie, et une malnutrition (carence en vitamines, minéraux, etc.). En outre, de potentielles interactions entre la FMD et certains médicaments, notamment l'administration concomitante d'insuline, comme nous l'avons signalé, pourraient rendre dangereuse son utilisation prolongée. Pour ces raisons, je préconise des cycles de FMD ProLon de cinq jours seulement, qui ont fait l'objet d'essais cliniques. À noter : les sujets y ont été soumis une fois par mois seulement et non consécutivement. Attention : tant que les essais cliniques de la FMD ne seront pas achevés avec succès, leur utilisation doit être envisagée comme un complément thérapeutique à la disposition des médecins et non comme un substitut aux traitements préventifs et curatifs standards.

1 Le contenu de ce chapitre ne doit en aucun cas être utilisé pour s'autoétablir un diagnostic ou s'autoprescrire un traitement. Il est également destiné au médecin qui vous suit.

2 <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france> et

- http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/pdf/2017_27-28.pdf (p. 586).
- 3 W. C. Willett, W. H. Dietz, G. A. Colditz, "Guidelines for healthy weight", *The New England Journal of Medicine*, août 1999.
 - 4 T. Pischon, H. Boeing, K. Hoffmann *et al.*, "General and abdominal adiposity and risk of death in Europe", *The New England Journal of Medicine*, novembre 2008.
 - 5 R. J. Colman, T. M. Beasley, J. W. Kemnitz, S. T. Johnson, R. Weindruch, R. M. Anderson, "Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys", *Nature*, avril 2014. R. L. Walford, D. Mock, R. Verdery, T. MacCallum, "Calorie restriction in Biosphere 2: alterations in physiologic, hematologic, hormonal, and biochemical parameters in humans restricted for a 2-year period", *The Journals of Gerontology*, juin 2002.
 - 6 A. R. Barnosky, K. K. Hoody, T. G. Unterman, K. A. Varady, "Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings", *Translation Research*, octobre 2014.
 - 7 S. Gill, S. Panda, art. cité p. 95.
 - 8 V. D. Longo, S. Panda, "Fasting, circadian rhythms, and time restricted feeding in healthy life span", *Cell Metabolism*, juin 2016.
 - 9 S. Gill, S. Panda, *ibid.* R. Sichieri *et al.*, art. cité p. 96.
 - 10 M.-P. St-Onge, J. Ard, M. L. Baskin, S. E. Chiuve, H. M. Johnson, P. Kris-Etherton, K. Varady, "Meal timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention: A scientific statement from the American Heart Association", *Circulation*, janvier 2017.
- * Apport faible en nutriments (vitamines, minéraux) ; les glucides sont rapidement transformés en sucres ; pourcentage élevé de mauvaises graisses (saturées d'origine animale).
- ** Apport élevé en nutriments (vitamines, minéraux), en glucides complexes, en bonnes graisses (graisses monoinsaturées d'origine végétale).
- 11 L. de Koning, *et al.*, art. cité p. 102.
 - 12 M. Levine *et al.*, + V. D. Longo, art. cité p. 98.
 - 13 J. Guevara-Aguirre, P. Balasubramaniam, M. Guevara-Aguirre *et al.*, + V. D. Longo, "Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans", *Science Translational Medicine*, février 2011. J. Guevara-Aguirre, A. L. Rosenbloom, P. Balasubramaniam, E. Teran, M. Guevara-Aguirre, C. Guevara, P. Procel, I. Alfaro, R. De Cabo, S. Di Biase, L. Narvaez, J. Saavedra, + V. D. Longo, "GH receptor deficiency in Ecuadorian adults is associated with obesity and enhanced insulin sensitivity", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, juillet 2015.
 - 14 J. J. Kopchick, E. O. List, B. Kelder, E. S. Gosney, D. E. Berryman, "Evaluation of growth hormone (GH) action in mice: discovery of GH receptor antagonists and clinical indications", *Molecular and Cellular Endocrinology*, avril 2014.
 - 15 J. Guevara-Aguirre *et al.*, art. cité p. 191.
 - 16 Les rares décès survenus après un jeûne prolongé ont eu le plus souvent pour cause l'administration conjointe d'insuline. Probablement parce que le jeûne peut rétablir une situation normale chez les diabétiques qui ne produisent pas assez d'insuline : aussi le (même) taux d'insuline injecté, qui provoquerait une baisse normale du glucose, peut-il causer chez une personne qui jeûne sur une longue période une chute vertigineuse du glucose, un choc hypoglycémique et, dans certains cas, la mort.
 - 17 M. N. Harvie *et al.*, "The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women", *International Journal of Obesity*, mai 2011.
 - 18 A. R. Barnosky *et al.*, art. cité p. 185.
 - 19 M. Wei *et al.*, + V. D. Longo, art. cité p. 136.

IX

ALIMENTATION ET *FASTING-MIMICKING DIET* DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES¹

Je remercie pour sa lecture et les conseils relatifs à ce chapitre le professeur Andreas Michalsen, chef de service dans le département de médecine intégrative à l'hôpital universitaire de la Charité à Berlin.

Prévention des maladies cardiovasculaires chez les primates

Le macaque rhésus compte parmi les organismes les plus proches de l'homme – 93 % d'ADN en commun –, ce qui permet d'en faire un modèle d'étude privilégié des recherches sur la longévité, en le soumettant, dans un environnement contrôlé, à différentes stratégies alimentaires. Ce primate, qui vit au maximum 40 ans, développe lui aussi des maladies comme le diabète, le cancer et les pathologies cardiovasculaires. Deux études pionnières, réalisées respectivement à l'université du Wisconsin et à l'Institut national américain du vieillissement (NIA), ont examiné l'impact d'une restriction calorique d'environ 30 % sur la longévité et les maladies des macaques rhésus. L'étude du Wisconsin, menée sur plus de vingt ans, a conclu que la mortalité du groupe à restriction calorique a été divisée par deux comparée à celle du groupe contrôle, alimenté normalement – elle est passée de 63 % à 26 %². De même l'incidence des maladies cardiovasculaires. Et aucun singe n'a développé de prédiabète ou de diabète, alors que 42 % des animaux du groupe contrôle ont développé l'un ou l'autre³.

Contrairement à l'étude du Wisconsin, celle du NIA n'a identifié aucune différence dans les causes de mortalité des deux groupes. Tous les animaux ont développé dans une égale mesure des maladies

cardiovasculaires, des amyloses, des néoplasies, et leur état général s'est dégradé⁴.

La différence entre ces deux études décennales souligne l'importance du régime alimentaire qui est associé à une restriction calorique. Dans la recherche menée par l'Institut national américain du vieillissement, le régime des macaques rhésus du groupe contrôle (non soumis à une restriction calorique) était relativement équilibré : protéines de sources végétales, tels le blé, le maïs, le soja et la luzerne (ou alfalfa), mais aussi animales, avec du poisson, qui fournissaient 17 % de l'apport calorique total, et 5 % de graisses, 5 % de fibres, 3,9 % de saccharose, plus des vitamines et des minéraux. En outre, ces primates étaient alimentés seulement deux fois par jour et la quantité de nourriture était ajustée à l'âge et au poids corporel de chacun. Dans l'étude de l'université du Wisconsin, en revanche, le lait était la seule source de protéines fournie au groupe contrôle et leur régime contenait 10 % de graisses (provenant surtout de l'huile de maïs), 5 % de cellulose et 28,5 % de saccharose. Qui plus est, les singes étaient libres de manger la quantité de nourriture désirée, comme dans le régime occidental typique.

En résumé, les singes du groupe contrôle du NIA suivaient un régime alimentaire quasi idéal, composé de végétaux, de protéines issues du poisson, pauvre en sucres, et conservaient un poids sain, quand ceux de l'université du Wisconsin étaient soumis à un régime riche en protéines animales et en sucres qui favorisait la prise de poids. Il n'est donc pas surprenant que la restriction calorique de 30 % opérée à l'université du Wisconsin se soit révélée plus protectrice contre le vieillissement et les maladies : les singes soumis à cette restriction étaient comparés à d'autres singes dont le régime alimentaire standard était tout sauf salubre. Alors que le régime standard des singes de l'Institut national américain du vieillissement était suffisamment équilibré pour que la restriction calorique de 30 % soit sans effet notable sur le vieillissement et la plupart des maladies. De tels résultats soulignent l'importance de l'alimentation quotidienne et abondent dans le sens de ma thèse : les personnes qui adoptent le régime de longévité n'ont pas besoin de pratiquer de FMD plus de deux fois par an.

Régimes alimentaires, prévention et thérapie des troubles cardiovasculaires chez l'homme

Le régime de longévité est idéal pour la prévention des maladies cardiovasculaires. Cependant, il existe des versions beaucoup moins rigoureuses de ce régime dont les effets bénéfiques ont été largement

étudiés. Le régime méditerranéen, par exemple. Néanmoins, même dans sa version la plus efficace, il a des effets limités sur la prévention et la thérapie des maladies liées au vieillissement. Les résultats qui prouvent son efficacité sont corroborés par le pilier épidémiologique, tandis que le pilier des essais cliniques est en cours de construction. Les études sur les centenaires montrent que la longévité record n'est associée au régime méditerranéen que par une série d'aliments et de quantités communs. Je réitère donc mon conseil d'adopter le régime de longévité décrit dans le chapitre iv. S'il était trop difficile de se limiter à cette stratégie alimentaire, il serait possible d'ajouter certains des composants du régime méditerranéen.

En général, le régime méditerranéen idéal a les caractéristiques suivantes :

Consommation abondante de :

- huile d'olive ;
- légumes secs ;
- céréales complètes ;
- fruits (réduits dans le régime de longévité) ;
- légumes ;
- poisson.

Consommation modérée de :

- fromages (absents ou très rares dans le régime de longévité – exclusivement ceux de chèvre et de brebis) ;
- yaourt (faible consommation dans le régime de longévité) ;
- vin.

Consommation réduite de :

- viande et dérivés de la viande (absents dans le régime de longévité) ;
- lait (absent ou rare dans le régime de longévité) ;
- œufs (absents ou rares dans le régime de longévité).

Sans surprise, de nombreuses études indiquent que le régime méditerranéen est associé à une réduction de l'apparition de maladies chroniques, parmi lesquelles les maladies cardiovasculaires⁵. Quand Francesco Sofi et ses collègues, de l'université de Florence, ont analysé les données recueillies auprès de 4,1 millions de sujets, ils ont

découvert que plus l'adhésion au régime méditerranéen était grande, moins le risque de maladies cardiovasculaires était élevé⁶.

La consommation d'huile d'olive et de fruits à coque, on l'a dit, est associée à la longévité et à la protection contre plusieurs sortes de maladie. Pour comprendre si ces aliments confèrent effectivement une protection contre les maladies cardiovasculaires, Ramon Estruch et ses collègues, de la faculté de médecine de Barcelone, ont examiné 7 447 hommes et femmes à risque, d'un âge compris entre 55 et 80 ans, sur une durée médiane de quatre ans et huit mois. Un groupe a suivi un régime méditerranéen habituel enrichi d'un litre d'huile d'olive extra vierge par semaine, l'autre de 30 g de fruits à coque par jour (15 g de noix, 7,5 g de noisettes et 7,5 g d'amandes). Le groupe contrôle, en revanche, a été soumis à un régime méditerranéen à teneur réduite en matières grasses⁷. Les chercheurs relevèrent une réduction des accidents cardiovasculaires (AVC, infarctus du myocarde, etc.) au sein des groupes supplémentés en huile d'olive ou en fruits à coque, ce qui concordait avec les résultats de précédentes études⁸. L'observation de ces mêmes groupes sur plus de cinq ans révéla que la consommation de graisses mono-et polyinsaturées (contenues dans l'huile d'olive et dans les huiles de noix, tournesol, colza, soja, etc.) était associée à une réduction des maladies cardiovasculaires, tandis qu'un régime riche en graisses saturées et trans en favorisait le développement⁹. Enfin, la consommation de graisses insaturées dérivées du poisson et des végétaux était associée à une réduction des maladies cardiovasculaires et des décès qu'elles entraînent¹⁰.

Une vaste étude de l'université Harvard sur les régimes pauvres en glucides (à laquelle je fais référence dans le chapitre iv) a suivi plus 130 000 personnes sans problème cardiovasculaire, cancer, ou diabète : 85 168 femmes de 1980 à 2006 et 44 548 hommes de 1986 à 2006. Sur cette période, elle a enregistré 12 555 décès chez les femmes – dont 2 458 par maladie cardiovasculaire et 5 780 par cancer – et 8 678 décès chez les hommes – dont 2 746 par maladie cardiovasculaire et 2 960 par cancer. Elle a montré que le groupe au régime pauvre en glucides et riche en protéines, surtout animales (lait, viande rouge, œufs, etc.), avait un risque de mortalité toutes causes confondues accru d'environ 50 % et de mortalité par trouble cardiovasculaire accru de 40 %¹¹. Contrairement au groupe qui suivait un régime alimentaire pauvre en glucides et à tendance végétarienne : pas de risque accru de mortalité et, qui plus est, réduction de l'apparition de maladies cardiovasculaires.

Une autre étude sur un large échantillon de population (des hommes d'âge moyen), au sein duquel 1 057 ont été victimes d'accident vasculaire cérébral (AVC) et 2 959 de cardiopathies

ischémiques (CPI), a montré qu'une importante consommation de protéines d'origine animale aggrave ce type de défaillance et d'insuffisance, alors qu'une grande consommation de protéines d'origine végétale a un effet protecteur¹².

Habituellement, les personnes qui consomment beaucoup de protéines d'origine végétale ingèrent moins, voire beaucoup moins de protéines en général (ce que de nombreuses recherches, dont les nôtres, ont confirmé). Chez elles, l'incidence moindre de maladies cardiovasculaires pourrait être due aux effets bénéfiques des végétaux tout autant qu'à une faible consommation de protéines animales (lait, viandes, etc.). Pagona Lagiou et ses collègues ont suivi 43 396 femmes suédoises, âgées de 30 à 49 ans, sur une durée moyenne de quinze ans et demi, et relevé une augmentation de 5 % de l'incidence des maladies cardiovasculaires à chaque augmentation journalière de 5 grammes de protéines et à chaque réduction journalière de 20 g de glucides complexes¹³.

Une autre étude encore, sur 48 709 femmes et 26 357 hommes américains suivis de 1986 à 2006, a consigné 2 210 cas d'infarctus non fatal et 952 décès dus à des affections cardiaques. Elle en a conclu qu'un régime riche en viande rouge et en graisses est corrélé à un risque élevé de maladies cardiaques chez la femme, tandis que l'introduction de fruits à coque et de haricots dans l'alimentation réduit ce risque¹⁴.

Stratégies alimentaires pour la thérapie des cardiopathies coronariennes

Je reviens encore une fois sur l'expérience de mon directeur de thèse, le docteur Roy Walford, dans le désert de l'Arizona : deux ans de réclusion volontaire avec sept autres personnes (quatre femmes et trois hommes, âgés de 26 à 66 ans)¹⁵. Le régime hypocalorique qu'ils ont tous suivi, majoritairement végétarien, leur fournissait moins de 1 800 calories par jour et consistait en fruits, céréales, petits pois, haricots, arachides, pommes de terre, plus d'autres légumes encore, de petites quantités de lait et de yaourt de chèvre (environ 84 grammes par jour) et de très petites quantités de viande de chèvre ou de porc, de poisson et d'œufs¹⁶. Au terme de cette période, les huit membres de Biosphère 2 ont vu leurs facteurs de risque de maladies cardiovasculaires baisser considérablement.

Différentes études ont ensuite confirmé ces résultats et montré qu'un régime à calories réduites diminue les processus inflammatoires (donc le taux de protéine C-réactive, CRP) et d'autres indicateurs de maladies cardiovasculaires¹⁷.

Facteur de risque	Pendant l'année	Avant le début de la restriction calorique
Pression artérielle	108/57	108/57
Cholestérol LDL (ma/d)	105	105
Triglycérides (ma/dL)	105	105
IMC (Indice de masse corporelle)	29	29
Glycémie à jeun (mg/d)	92	92

9.1. Influence de l'expérience de Biosphère 2 sur la réduction des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires.

Ces recherches confirment que l'adoption d'un régime rigoureux peut prévenir les risques de maladies cardiovasculaires et d'AVC, et même améliorer l'état des patients atteints. Cependant, la restriction calorique chronique est une stratégie extrême, source à la fois de bienfaits et de dommages aussi bien chez les primates que chez les humains. Par exemple, l'indice de masse corporelle (IMC) des membres de Biosphère 2 chuta à 19 (cf. tableau ci-contre), y compris chez les hommes. Si nous pensons que l'IMC d'un survivant de l'Holocauste se situait autour de 14,2, un IMC de 19 pour un homme est certes moins dramatique, mais il avoisine un état d'amaigrissement aux conséquences possiblement néfastes, susceptible d'entraver la capacité qu'a l'organisme de cicatriser à la suite d'une blessure ou de combattre les infections.

C'est en tirant les enseignements de ces recherches sur la restriction calorique et sur certains régimes méditerranéens que nous pourrions identifier des stratégies alimentaires tout aussi efficaces, sans engendrer de perte de poids excessive ni d'effets indésirables potentiellement graves.

Nutrition et thérapie des pathologies cardiovasculaires

De nombreuses recherches ont exploré le recours aux stratégies alimentaires dans le traitement des pathologies cardiovasculaires. Un de ces essais cliniques est particulièrement probant : un régime dépourvu d'aliments d'origine animale et de caféine, dont 10 % des calories proviennent de graisses issues de céréales, légumes, fruits, haricots, légumineuses ou soja et ses dérivés, avec à peine 12 grammes de sucre par jour, associé à une activité physique faible ou modérée et un travail de gestion du stress, parvient à réduire le développement d'une athérosclérose coronarienne au terme d'une année seulement¹⁸.

Chez 23 patients sur les 28 soumis à l'essai, une régression de la plaque d'athérome a été constatée, tandis que l'état de santé du groupe contrôle, nourri normalement, déclinait¹⁹. Ce régime est appelé "régime Ornish", du nom du professeur de médecine américain qui l'a formulé et qui a dirigé l'étude, Dean Ornish.

Après cinq ans de régime Ornish, une tomographie par émission de positons (TEP) a mis en relief une réduction des anomalies associées aux pathologies cardiaques, et ce qu'elles qu'aient été les conditions de l'examen – au repos ou à l'effort (c'est-à-dire sous l'effet d'un médicament qui le mime)²⁰.

Un autre régime, expérimenté au départ sur un petit groupe, puis sur un groupe élargi de patients souffrant de maladies cardiovasculaires, a été élaboré par le chirurgien Caldwell Esselstyn. Il s'agit d'un régime similaire à celui d'Ornish, sans viande rouge, ni volaille, ni poisson, sans laitages ni huiles (y compris l'huile d'olive), ni fruits à coque, ni avocat. Sont autorisés les légumes, notamment ceux à feuille, les tubercules et les légumes colorés (rouge, orange, etc.), les légumineuses comme les haricots, les lentilles, les petits pois, etc., les céréales complètes et leurs dérivés, tels les pâtes, le pain, etc., et enfin les fruits.

Au centre du régime Esselstyn, il y a une volonté : maintenir le cholestérol à des taux très bas. Dans sa première étude, Esselstyn y a soumis 24 patients atteints de graves pathologies coronariennes et les a observés pendant douze ans. Chez les 18 patients qui ont suivi ce régime sans interruption, la pathologie cessa de se développer ou régressa. Après douze ans, le taux de cholestérol total de 17 patients sur 18 n'avait pas dépassé 1,45 g/l.

Les régimes Esselstyn et Ornish ont cependant plusieurs limites. En premier lieu, ils sont trop restrictifs pour faire l'objet d'une large adhésion au sein de la population. Ensuite, ni l'un ni l'autre ne tiennent compte de certains résultats scientifiques : la consommation de fruits à coque et autres graisses végétales (dont l'huile d'olive), celle de poisson, surtout les poissons gras (comme le saumon), est associée à une diminution des pathologies cardiaques²¹. Rappelons que la consommation de poisson, d'huile d'olive et de fruits à coque est très répandue parmi les populations de centenaires, aussi bien chez les adventistes de Loma Linda que chez les Grecs d'Icarie et les Italiens de Calabre et de Sardaigne. Et si les habitants d'Okinawa ne consomment pas de grandes quantités d'huile d'olive, ils mangent beaucoup de fruits à coque et de poisson.

Pour conforter les résultats de ces études épidémiologiques et cliniques sur les centenaires, j'ajouterai que les recherches sur la restriction calorique chez l'homme n'interdisent pas les fruits à coque, l'huile d'olive, le poisson ou d'autres graisses, bien au contraire, et

elles font état d'importantes diminutions du taux de cholestérol total (jusqu'à 1,25 g/l) et du cholestérol LDL (jusqu'à 0,6 g/l), valeurs dans les deux cas très inférieures à celles qu'Esselstyn considère optimales – 1,5 (total) et 0,8 (LDL) – pour gérer ce facteur de risque et constituer un facteur de protection important contre les maladies cardiovasculaires.

En conclusion, bien que le régime Esselstyn et plus encore le régime Ornish aient leur efficacité dans le traitement des pathologies cardiovasculaires, celui que je propose, qui s'appuie sur les cinq piliers de la longévité, y apporte plusieurs modifications. Je réintroduis dans l'alimentation des quantités relativement élevées de fruits à coque, d'huile d'olive et de poisson (ceux riches en acides gras oméga 3, comme le saumon). Je préconise de réduire la consommation de fruits, car ils contiennent beaucoup de sucres, de limiter la consommation de pâtes, de pain, et de protéines – nous sommes plusieurs à avoir constaté dans nos études l'incidence d'une consommation élevée de protéines sur le risque de maladies liées au vieillissement, parmi lesquelles les pathologies cardiovasculaires justement.

La FMD périodique dans la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires

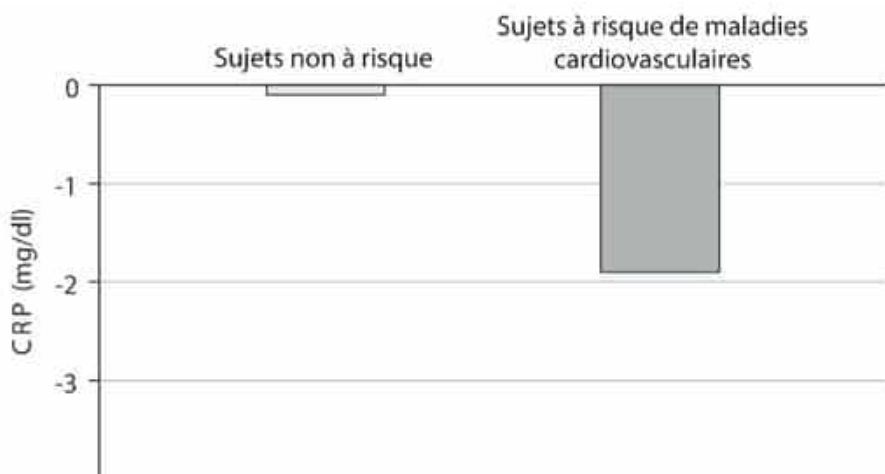
Mon laboratoire a concentré ses efforts sur la mise au point de stratégies simples, hautement efficaces, et sur la préconisation de changements affrontables. Notre approche des pathologies cardiovasculaires ne consiste pas à inhiber l'activité d'enzymes comme celles qui agissent sur la synthèse du cholestérol ou sur la tension artérielle, telle l'enzyme de conversion (angiotensine). Notre approche, confirmée par plusieurs expériences sur les animaux, consiste à stimuler l'aptitude du corps humain à promouvoir une régénération des cellules et leur rajeunissement, de manière à améliorer leur fonctionnement et à recouvrer la santé.

Les effets de la FMD périodique sont remarquables sur les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires, tout comme ils le sont sur ceux du cancer et du diabète²².

Cette stratégie, nous l'avons mise à l'épreuve sur l'homme, dans le cadre d'un essai clinique conduit sur 100 personnes, coordonné par Sebastian Brandhorst et Min Wei, chercheurs au sein de mon laboratoire. Le groupe qui a suivi la FMD n'a souffert d'aucun effet indésirable. Résultats : baisse des marqueurs de maladies cardiovasculaires et inflammatoires durant la diète, diminution du poids et de la graisse abdominale, sans aucune perte de masse musculaire²³. Une FMD mensuelle de cinq jours pendant trois mois

consécutifs puis une reprise de l'alimentation normale ont permis une réduction de 4 cm de la circonférence abdominale chez tous les participants.

Les cycles de FMD se sont révélés bien plus efficaces chez les individus présentant des facteurs de risques cardiovasculaires élevés. Par exemple, la pression artérielle systolique est tombée à environ 7 mmHg chez les sujets modérément hypertendus, les triglycérides ont baissé jusqu'à 0,25 g/l chez les personnes au taux de triglycérides élevé, et le cholestérol LDL jusqu'à presque 2,2 g/l chez les sujets à risque. En outre, ces trois cycles ont remis dans la norme les taux de protéine C-réactive (CRP), l'un des principaux éléments pronostiques du risque d'accident cardiovasculaire, chez presque tous les sujets (cf. fig. 9.2, ci-après).



9.2. Le taux de protéine C-réactive (CRP), facteur prédictif du risque cardiovasculaire, diminue après trois cycles de *Fasting-Mimicking Diet* (un par mois).

En résumé

Dans nos essais cliniques, les cycles de FMD ont influencé plusieurs facteurs et marqueurs de risque associés aux maladies cardiovasculaires :

1. Réduction de la graisse et de la circonférence abdominales.

2. Importante réduction du facteur de risque inflammatoire (protéine C-réactive ou CRP).
3. Importante réduction du cholestérol total et LDL.
4. Baisse des triglycérides.
5. Baisse de la pression artérielle, systolique et diastolique.
6. Importante réduction de la glycémie à jeun.

Voici donc quelques recommandations pour la prévention et la thérapie des maladies cardiovasculaires.

Prévention

1. Suivez le régime de longévité et pratiquez une activité physique.
2. Soumettez-vous périodiquement à des FMD : une fois tous les six mois pour les personnes en bonne santé et sans facteurs de risques cardiovasculaires ; une fois par mois pour celles qui présentent de multiples facteurs de risque et qui ont des antécédents familiaux à risque (pathologies cardiaques, AVC, etc.) et ce jusqu'à retrouver un poids normal. Ensuite, vous pourrez réduire ce rythme en vous conformant aux indications données au chapitre VI.

Thérapie

La stratégie idéale, la plus sûre aussi, consiste à conjuguer certains principes des régimes Esselstyn, Ornish et du régime de longévité avec d'autres principes qui se déduisent des études cliniques et épidémiologiques récentes évoquées plus haut – notamment l'étude d'Estruch. En résumé :

1. Ni viande rouge, ni volaille, ni gibier, etc.
2. Oui au poisson.
3. Pas de laitages.
4. Oui à une grande quantité de légumes, de préférence biologiques.
5. Oui aux légumineuses (haricots, lentilles, pois chiches, petits pois, etc.), de préférence biologiques.

6. Oui aux céréales complètes, parmi lesquelles les pâtes et le pain, mais en quantité inférieure à 100 grammes par jour.
7. Oui aux fruits, mais seulement un ou deux fruits par jour en moyenne (une pomme ou une orange, deux poignées de mûres, de myrtilles ou de fraises, etc.).
8. Oui à l'huile d'olive (environ 80 grammes jour).
9. Oui aux fruits à coque (environ 30 grammes par jour de noix, d'amandes ou de noisettes).
10. Répartissez vos repas sur un maximum de onze à douze heures (par exemple, entre 8 heures et 19-20 heures).
11. Si votre indice de masse corporelle est de 25, faites deux repas par jour, plus une collation pauvre en sucres et riche en fibre comportant un maximum de 100 calories.
12. Réduisez le sucre (moins de 10 grammes de sucres ajoutés par jour).
13. Mangez environ 0,7-0,8 grammes de protéines par kilo de poids corporel par jour. Si vous pesez 45 kilos, cela revient à consommer environ 37 grammes de protéines par jour, dont 30 g doivent être ingérés au cours d'un seul repas pour maximiser la croissance musculaire, quel que soit votre poids.
14. Pratiquez une activité physique régulière.

Ce régime diffère de celui d'Ornish, qui limite à 10 % les calories provenant des matières grasses, en ce qu'il permet d'absorber des quantités relativement élevées de (bonnes) graisses provenant de l'huile d'olive, des fruits à coque (dont on consomme plus de 300 calories par jour) ou du poisson. Il s'agit malgré tout d'une consommation d'huile d'olive inférieure à celle préconisée par Estruch (1 litre d'huile d'olive par semaine) et qui s'est révélée protectrice contre les maladies cardiovasculaires (cf. p. 210). Mais c'est un compromis raisonnable qui prend en considération les travaux plus que décennaux d'Ornish et d'Esselstyn, et des résultats scientifiques plus récents.

Demandez à votre médecin de considérer la possibilité d'une intervention de type nutritionnel, une stratégie intégrative comme celle que je préconise, pour soutenir l'efficacité des traitements standards.

Suivez une FMD de cinq jours par mois, mais rappelez à votre médecin qu'elle ne doit surtout pas se dérouler en même temps que l'administration de médicaments contre l'hypertension, à moins d'avoir la certitude que la tension artérielle restera dans des valeurs normales.

1 Le contenu de ce chapitre ne doit en aucun cas être utilisé pour s'autoétablir un diagnostic ou s'autoprescrire un traitement. Il est également destiné au médecin qui vous suit.

2 R. J. Colman, R. M. Anderson *et al.*, "Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys", *Science*, juillet 2009 ; R. J. Colman, T. M. Beasley *et al.*, "Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys", *Nature*, avril 2014.

3 R. J. Colman, R. M. Anderson *et al.*, *ibid.*

4 J. A. Mattison, G. S. Roth *et al.*, "Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study", *Nature*, septembre 2012.

5 F. Sofi, F. Cesari *et al.*, "Adherence to Mediterranean diet and health status : meta-analysis", *British Medical Journal*, septembre 2008. M. A. Martinez-Gonzalez, M. Bes-Rastrollo *et al.*, "Mediterranean food pattern and the primary prevention of chronic disease : recent developments", *Nutrition Reviews*, mai 2009. F. Sofi, R. Abbate *et al.*, "Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health : an updated systematic review and meta-analysis", *The American Journal of Clinical Nutrition*, novembre 2010.

6 F. Sofi, C. Macchi *et al.*, "Mediterranean diet and health status : an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score", *Public Health Nutrition*, décembre 2014.

7 R. Estruch, E. Ros, "Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease", *The New England Journal of Medicine*, août 2013. M. Guasch-Ferre, N. Babio *et al.*, "Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease", *The American Journal of Clinical Nutrition*, décembre 2015.

8 B. Bendinelli, G. Masala *et al.*, "Fruit, vegetables, and olive oil and risk of coronary heart disease in Italian women : the EPICOR study", *The American Journal of Clinical Nutrition*, février 2011. G. Buckland, N. Travier *et al.*, "Olive oil intake and breast cancer risk in the Mediterranean countries of the European prospective investigation into cancer and nutrition study", *International Journal of Cancer*, 2012. Y. Bao, J. Han *et al.*, "Association of nut consumption with total and cause-specific mortality", *The New England Journal of Medicine*, novembre 2013.

9 M. Guasch-Ferre, N. Babio *et al.*, art. cité p. 210.

10 *Ibid.*

11 T. T. Fung, R. M. van Dam, S. E. Hankinson, M. Stampfer, W. C. Willett, F. B. Hu, "Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality : two cohort studies", *Annals of Internal Medicine*, septembre 2010.

12 S. R. Preis, M. J. Stampfer *et al.*, "Dietary protein and risk of ischemic heart disease in middle-aged men", *The American Journal of Clinical Nutrition*, novembre 2010.

13 P. Lagiou, S. Sandin *et al.*, "Low carbohydrate – high protein diet and incidence of cardiovascular disease in Swedish women : prospective cohort study", *The British Medical Journal*, juin 2012.

14 A. Pan, Q. Sun *et al.*, "Changes in red meat consumption and subsequent risk of type 2 diabetes mellitus : three cohorts of US men and women", *JAMA Internal Medicine*, juillet 2013.

15 R. L. Walford, D. Mock, R. Verdery, T. MacCallum, art. cité p. 185.

16 *Ibid.*

17 *Ibid.* L. Fontana, T. E. Meyer, S. Klein, J. O. Holloszy, "Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans", *PNAS*, avril 2004.

18 D. Ornish, "Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease", *JAMA*, décembre 1998.

- 19 D. Ornish, S. E. Brown, L. W. Scherwitz *et al.*, “Can lifestyle changes reverse coronary atherosclerosis ?” The Lifestyle Heart Trial, *Lancet*, juillet 1990.
- 20 K. L. Gould, D. Ornish, L. Scherwitz *et al.*, “Changes in myocardial perfusion abnormalities by positron emission tomography after long-term, intense risk factor modification”, *JAMA*, septembre 1995.
- 21 L. J. Appel, F. M. Sacks *et al.*, “Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids : results of the OmniHeart randomized trial”, *JAMA*, novembre 2005. B. Bendinelli, G. Masala *et al.*, art. cité p. 211. G. Buckland *et al.*, “Olive oil intake and mortality within the Spanish population (EPIC-Spain)”, *American Journal of Clinical Nutrition*, juillet 2012. M. Guasch-Ferre, N. Babio *et al.*, art. cité p. 210.
- 22 S. Brandhorst, I. Y. Choi *et al.*, + V. D. Longo, art. cité p. 176.
- 23 *Ibid.*

X

ALIMENTATION ET *FASTING-MIMICKING DIET* DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET D'AUTRES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES¹

Je remercie pour sa lecture et les conseils relatifs à ce chapitre le docteur Markus Bock, neurologue, expert dans le recours à l'alimentation cétogène et à la FMD au centre hospitalo-universitaire de la Charité à Berlin, et le professeur Patrizio Odetti, chef du service de gériatrie au centre hospitalo-universitaire Saint-Martin, à Gênes.

L'étude du cerveau et des maladies neurodégénératives figure depuis toujours au nombre des sujets qui me passionnent le plus. Tout comme le vieillissement, ces maladies représentent d'immenses défis pour la science. En particulier, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, deux pathologies parmi les plus dévastatrices. Je préfère me limiter ici aux pathologies pour lesquelles nous avons mis en place des recherches fondamentales et des essais cliniques, aussi parlerai-je uniquement de la maladie d'Alzheimer et de la manière dont l'alimentation et les FMD peuvent influencer sur son incidence et sa progression. Nous étudions aussi la maladie de Parkinson, mais je ne l'aborderai pas ici car nos travaux ne sont pas parvenus à terme. Néanmoins, nous fondons déjà de grands espoirs sur l'efficacité du régime de longévité et de la FMD contre cette maladie.

La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est impliquée dans 60 à 80 % des cas de démence ; elle est caractérisée par une perte de la mémoire qui en vient à interférer de plus en plus avec les activités quotidiennes de la personne atteinte. Dans les premiers stades, les patients éprouvent des

difficultés à se souvenir d'informations ou d'événements récents – les lésions touchent la région cérébrale liée à l'apprentissage, l'aire de la mémoire à court terme ; ils manifestent des troubles de l'orientation spatio-temporelle (ne retrouvent plus le chemin de leur domicile, par exemple), des changements d'humeur et de comportement (rage ou perte des inhibitions), sont en proie à une confusion mentale et éprouvent de la méfiance envers leur entourage familial ou les personnes qui s'occupent d'eux. Dans les derniers stades, la perte de mémoire s'aggrave et les patients peuvent avoir des difficultés à parler, à marcher, et même à déglutir.

Quand, en 1997, j'ai commencé à travailler sur la maladie d'Alzheimer dans le laboratoire du docteur Caleb Finch à l'USC, le grand espoir de vaincre la maladie venait d'un vaccin contre une protéine nommée bêta-amyloïde (APP) qui, lorsqu'elle est produite en trop grandes quantités, s'accumule dans le cerveau et s'aggrave en formant des plaques amyloïdes. Vingt et un ans plus tard, cette stratégie n'a hélas débouché sur aucun traitement efficace, et des centaines de laboratoires sont encore à la recherche d'une voie de guérison potentielle.

Si nous parvenions à retarder de cinq ans l'âge moyen de diagnostic de la maladie d'Alzheimer, le nombre de personnes atteintes serait réduit de moitié – la maladie survenant à un âge très avancé, de nombreuses personnes décèderaient avant d'une autre cause. La plupart des scientifiques s'accordent à dire que la protéine bêta-amyloïde est en quelque manière impliquée dans la maladie d'Alzheimer, aussi bien dans sa forme sporadique ou tardive (c'est-à-dire indépendante d'une cause génétique) que dans sa forme familiale (la forme héréditaire de la maladie, due à des mutations génétiques spécifiques). Mais il n'est plus certain que l'accumulation des plaques soit le facteur déclenchant de la maladie.

Prévention de la maladie d'Alzheimer chez la souris

L'incidence de la maladie d'Alzheimer augmentant plus de cent fois entre 60 et 95 ans, l'âge est le plus grand facteur de risque. La souris a été le modèle animal le plus utilisé pour comprendre cette pathologie : il est en effet possible d'introduire dans des cellules embryonnaires les gènes humains impliqués dans sa survenue et de déclencher ainsi les lésions et certains signes cliniques de la maladie humaine, notamment ceux touchant la mémoire et l'apprentissage.

Je voudrais préciser ici que les souris ne semblent pas souffrir et que le déclin cognitif causé par ces mutations génétiques est minime et

similaire à celui que connaissent la plupart des personnes qui parviennent à un âge très avancé. En outre, c'est grâce aux résultats de ces recherches sur la souris que mon laboratoire peut désormais entreprendre, avec un groupe de gérontologues et de neurologues de l'université de Gênes, une étude clinique sur l'utilisation de la FMD dans la prévention et la thérapie de la maladie d'Alzheimer.

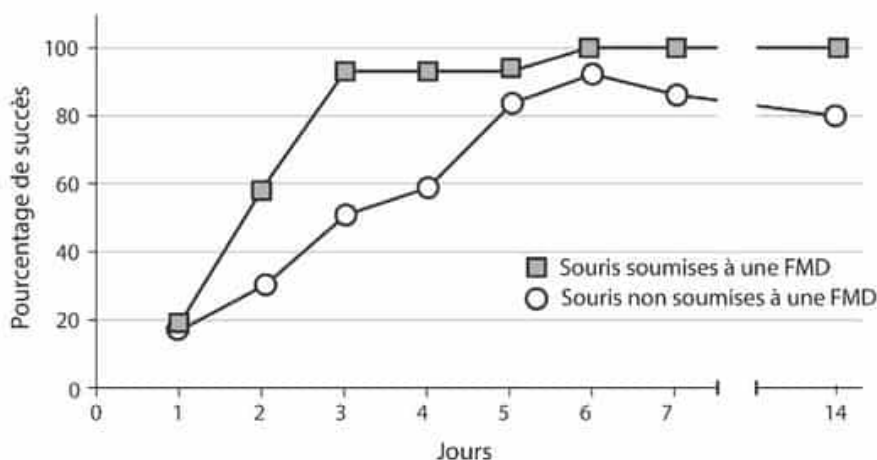
Mon but n'est pas de passer en revue toutes les recherches effectuées sur la souris mais de poser les fondations d'un régime alimentaire qui puisse à la fois prévenir et traiter les maladies neurodégénératives. La première étude que nous avons menée tentait de retarder l'apparition de la maladie en intervenant sur le gène du récepteur de l'IGF-1, susceptible d'accélérer le vieillissement, et en prenant pour modèles des souris "triplement transgéniques", dans lesquelles nous avons introduit trois des gènes mutés responsables de la maladie d'Alzheimer : APP, PS1 et tau.

Dans la majorité des cas, la maladie d'Alzheimer se manifeste après 70 ans, aussi avons-nous préféré ne pas utiliser la restriction calorique chronique, déconseillée pour les personnes âgées. Nous avons donc décidé de réguler l'activité de gènes accélérant le vieillissement du système nerveux en tendant un piège aux cellules des souris : grâce à Edoardo Parrella, chercheur au sein de mon laboratoire, nous leur avons administré un régime dépourvu des neuf acides aminés que l'organisme humain n'est pas en mesure de synthétiser, appelés acides aminés essentiels (isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane, valine, arginine), et auquel ont été ajoutées des quantités importantes d'acides aminés non essentiels, ceux que l'organisme peut synthétiser et qu'il n'a pas besoin de puiser dans les aliments. Le régime que nous avons expérimenté, et appelé PRC (*Protein restriction cycles*), différait donc du régime normal par son faible taux de protéines et sa teneur en acides aminés : moins d'acides aminés essentiels et plus d'acides aminés non essentiels. (Pour mémoire, les acides aminés sont les composants fondamentaux des protéines contenues dans les aliments.) Nous avons commencé avec des animaux jeunes ou d'âge moyen, et les avons nourris ainsi une semaine sur deux, en alternance avec un régime normal, pendant quatre mois. Ce changement minime eut un effet remarquable : leur taux de facteur de croissance IGF-1 (pro-vieillessement et possiblement cancérogène) chuta de 75 %². En outre, l'effet s'est poursuivi une fois les souris revenues à une alimentation durablement normale.

Ce résultat souligne la puissance des nutriments, donc des nutrithéologies, et l'importance qu'il y a à comprendre leurs effets sur des gènes spécifiques et certaines voies métaboliques, afin d'identifier les régimes les moins perturbants possibles et susceptibles

d'avoir des effets comparables, si ce n'est supérieurs, à ceux des médicaments. (Une perspective différente de celle des nutraceutiques qui comportent des ingrédients concentrés en molécules actives biologiquement ou médicalement. La vitamine C concentrée obtenue à partir de l'acérola peut être considérée comme un nutraceutique.) Quelques mois plus tard, les souris nourries ainsi une semaine sur deux (régime PRC/régime normal) obtenaient de meilleurs résultats aux tests cognitifs auxquels elles étaient soumises : elles étaient à l'évidence protégées des symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Une autre de nos études (détaillée dans le chapitre vi, p. 135-138), a conclu que des souris d'âge moyen, soumises jusqu'à la fin de leur vie à deux FMD mensuelles de quatre jours (donc huit jours par mois), avançaient en âge avec une bien meilleure faculté d'apprentissage et de mémorisation que les souris alimentées normalement (cf. fig. 10.1, ci-dessous). Des améliorations ont été observées dans tous les tests effectués, y compris ceux de coordination motrice (où les souris évoluaient dans une roue) et ceux qui mettent en jeu les mémoires à court et à long terme pour accomplir une série de tâches.



10.1. Amélioration des capacités cognitives des souris soumises à une *Fasting-Mimicking Diet*.

Encore une fois, la FMD a montré ses effets profonds sur l'expression des gènes qui jouent un rôle clé dans le processus de vieillissement, y compris celui du cerveau. Le docteur Mark Mattson, qui dirige le laboratoire des neurosciences de l'Institut national américain du vieillissement, a conduit plusieurs recherches apparentées, en se concentrant sur le jeûne intermittent – les souris mangeaient normalement un jour et jeûnaient le suivant. Et leurs résultats sont en

parfaite cohérence avec les nôtres : le jeûne intermittent (un jour sur deux) améliore lui aussi les facultés d'apprentissage et de mémorisation, tant chez les souris saines que chez celles atteintes de la maladie d'Alzheimer³.

Nous sommes désormais prêts à commencer des essais cliniques pour expérimenter les effets de ces stratégies alimentaires sur l'homme.

Prévention de la maladie d'Alzheimer chez l'homme par le régime alimentaire

La FMD, parce qu'elle accroît la longévité, peut être pratiquée par la plupart des gens, mais son faible apport calorique la rend inadaptée pour les personnes ayant plus de 70 ans. Adopter un régime prévenant l'apparition de la maladie d'Alzheimer, mais qui favoriserait celle d'un déficit immunitaire ou fragiliserait le patient de quelque manière, n'aurait pas de sens. Les personnes de 65 ans susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer peuvent pratiquer la FMD jusqu'à l'âge de 70 ans, voire plus si elles ont la capacité de conserver leur poids et leur masse musculaire, si leur état de santé général le permet et si leur neurologue approuve ce traitement. Plusieurs études indiquent qu'un régime à faible teneur calorique améliore et prévient la perte de masse musculaire chez les animaux âgés. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer le type d'effets qu'a la FMD sur la masse et la puissance musculaires des personnes âgées. Aujourd'hui, chacun peut recourir aux tests ADN pour quelques centaines d'euros et connaître ses prédispositions à certaines maladies. Ce qui rend la mise au point de régimes alimentaires préventifs plus indispensable encore. Exemple : l'apolipoprotéine E (ApoE), qui a un rôle dans le transport du cholestérol et des triglycérides, est codée par un gène qui se présente sous trois formes : ApoE2, ApoE3 et ApoE4. Les personnes – en particulier les femmes – qui ont deux copies (ou allèles) du gène ApoE4 courent un risque jusqu'à quinze fois plus grand de développer la maladie d'Alzheimer. Si, après 85 ans, ce risque est supérieur à 40 % pour l'ensemble de la population, il est de 91 % pour les personnes qui ont deux copies du gène ApoE4 – sachant que la moitié d'entre elles développe déjà la maladie vers 68 ans⁴. J'encourage les personnes dont les parents ou les grands-parents souffrent ou ont souffert d'Alzheimer avant l'âge de 65 ans à discuter avec leur médecin de l'intérêt d'un test génétique permettant d'évaluer leurs facteurs de susceptibilité. Si ceux-ci étaient avérés, elles pourraient adopter les recommandations alimentaires que je m'apprête à vous délivrer (outre le régime de longévité et la FMD que

j'ai décrits auparavant).

Le régime de longévité avec un supplément d'huile d'olive

Le régime méditerranéen avec un supplément d'huile d'olive extra vierge est l'un de ceux qui s'est révélé protecteur contre le déclin cognitif et contre les pathologies cardiovasculaires (cf. chap. ix).

Entre octobre 2003 et décembre 2009, une équipe de chercheurs a suivi à Barcelone 447 volontaires (dont 233 femmes), âgés en moyenne de 66,9 années, dotés de toutes leurs facultés cognitives mais présentant un facteur de risque cardiovasculaire élevé (Cette étude a été initialement conçue pour évaluer les effets de certains régimes, dont le méditerranéen, sur les troubles cardiovasculaires – je l'évoque dans le chapitre précédent, p. 212-214.)

Le groupe expérimental s'est vu prescrire un régime méditerranéen supplémenté en huile d'olive extra vierge (1 litre par semaine) ou de 30 grammes de fruits à coque par jour, tandis que le groupe contrôle suivait un régime à teneur réduite en graisses.

Le groupe expérimental a obtenu des résultats meilleurs que le groupe contrôle aux tests cognitifs : ainsi, chez les personnes de plus de 60 ans, mais très probablement aussi chez les plus jeunes, un régime méditerranéen copieusement additionné d'huile d'olive ou de fruits à coque entraîne une amélioration des fonctions cognitives⁵. Le régime méditerranéen est difficile à définir avec exactitude (j'ai déjà souligné sa pluralité). Une méta-analyse de différentes études sur les effets du régime méditerranéen conclut que l'adhésion à ce régime diminue le risque de développer une maladie neurodégénérative de seulement 13 %⁶. Aussi recommanderai-je le régime de longévité avec un supplément d'huile d'olive et de fruits à coque (noix, amande, noisette) pour optimiser la santé du cerveau et retarder ou prévenir la maladie d'Alzheimer. Même s'il existe maintes similitudes entre le régime de longévité et le régime méditerranéen, le premier est une version rigoureuse du deuxième et contient des éléments nutritifs aux bénéfices reconnus. Examiné du point de vue des cinq piliers, il semble avoir des fondements plus solides pour produire les effets attendus sur le système nerveux.

Le café

Le rôle du café sur la santé et la longévité a longtemps été sujet à controverses. Bien que plusieurs études l'aient auparavant inclus

parmi les facteurs de risque d'une série de maladies liées au vieillissement (cancer et pathologies cardiovasculaires inclus), des recherches plus récentes, plus poussées, indiquent qu'une consommation modérée de café pourrait au contraire avoir un effet protecteur contre la maladie de Parkinson, le diabète de type 2 et les pathologies hépatiques. Mais aussi, et finalement sans surprise, contre la maladie d'Alzheimer : c'est ce que montre une méta-analyse qu'ont réalisée Quing-Ping Liu et ses collègues. Ils ont passé en revue onze études publiées entre 1966 et 2014 qui ont exploré les liens entre consommation de café et démence précoce. Pris dans leur ensemble, les groupes présentaient les mêmes risques de développer des maladies neurodégénératives (Alzheimer, etc.), qu'ils aient consommé du café ou non, tandis que le groupe qui buvait le plus de café présentait 30 % de risque en moins⁷. Il est donc fort possible que trois ou quatre tasses de café par jour protègent de la maladie d'Alzheimer, tout comme il a été montré qu'une telle quantité protège de celle de Parkinson⁸.

L'utilisation diététique de l'huile de noix de coco

L'huile de noix de coco contient des quantités élevées de graisses saturées mais, à la différence des autres graisses saturées alimentaires, composées surtout d'acides gras à chaîne longue (de 13 à 21 atomes de carbone), elle contient un taux élevé d'acides gras à chaîne moyenne (6 à 12 atomes de carbone), appelés AGCM. Et ces AGCM sont facilement transformés en corps cétoniques par le foie – ils deviennent une source additionnelle d'énergie pour les tissus, y compris le cerveau (à mesure que le glucose s'épuise, la production de corps cétoniques augmente). Le même mécanisme se produit pendant le jeûne, quand le glucose se raréfie. Le cerveau commence alors à utiliser les corps cétoniques comme source d'énergie.

W. M. Fernando et ses collègues ont passé en revue les études sur le rôle potentiellement préventif de la noix de coco dans la maladie d'Alzheimer. L'une d'entre elles a montré qu'une consommation de 40 ml d'huile de noix de coco extra-vierge par jour (soit un peu moins de 3 cuillérées à soupe) était associée à une amélioration des fonctions cognitives ; d'autres ont confirmé que l'huile de coco et les acides gras à chaîne moyenne avaient une action protectrice. En résumé, l'huile de coco et des acides gras à chaîne moyenne doivent encore faire l'objet d'études cliniques sur de larges populations de patients, mais les données récoltées jusqu'ici indiquent qu'ils pourraient améliorer les fonctions cognitives des malades d'Alzheimer⁹. Néanmoins, l'éventualité qu'une consommation régulière d'huile de coco augmente les risques cardiovasculaires (de

par sa teneur en graisses saturées) doit être prise en compte lorsque celle-ci est utilisée à des fins de prévention ou de traitement des démences.

Mauvaises graisses et maladie d'Alzheimer

De même que les graisses à chaîne moyenne contenues dans l'huile de coco et les graisses monoinsaturées de l'huile d'olive semblent protéger des démences, la consommation de graisses saturées et trans peut augmenter le risque d'en développer. Plusieurs études vont dans ce sens : ainsi, une étude épidémiologique de grande envergure, le Chicago Health and Aging Project (CHAP), a conclu qu'une consommation de graisses saturées et trans était associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer¹⁰. Données qui confirment aussi la nécessité d'adopter le régime de longévité duquel sont presque totalement exclues ces graisses présentes en grande quantité dans les aliments d'origine animale (viande rouge, beurre, fromage, lait entier, charcuterie, sucreries) et en infime quantité, voire absentes, dans la majorité des aliments d'origine végétale (légumes, légumineuses, fruits à coque) et dans la plupart des poissons¹¹.

Une nutrition appropriée

De nombreuses vitamines, généralement associées à d'autres nutriments, sont vendues en tant que compléments alimentaires neuroprotecteurs – capables donc de protéger les neurones contre les dommages du temps. Si quelques études ont mis en évidence des carences en acides gras oméga 3, en vitamines du groupe B et en vitamines E, C et D chez des personnes atteintes de vieillissement cérébral ou de démence, la plupart des recherches n'ont pas été en mesure de démontrer le lien entre la supplémentation en nutriments à doses élevées et la protection contre les démences.

Toutefois, un régime approprié doit être riche en aliments contenant ces nutriments (cf. les tableaux en annexe). Car il apparaît que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont des taux plus bas de vitamine B9 et de vitamines A, B12, C et E. Il ne serait pas surprenant qu'on découvre à l'avenir que certaines carences contribuent au développement de cette maladie. En d'autres termes, les compléments alimentaires contenant de grandes quantités de vitamines ou d'acides gras pourraient ne pas avoir d'effet protecteur, mais leur carence pourrait accélérer la dégénérescence du cerveau et l'apparition de démences. Par conséquent, les aliments riches en vitamines pourraient

réduire ce risque. La supplémentation en vitamines du groupe B s'est révélée inefficace, excepté dans les pays où l'alimentation n'est pas riche en vitamine B9 (ou acide folique)¹².

Poids et circonférence abdominale optimaux selon l'âge

La corrélation entre l'IMC (indice de masse corporelle) et les facultés cognitives est complexe. Chez les adultes jeunes ou d'âge moyen, un poids élevé est associé à des facultés cognitives réduites ou à un risque accru de démence une fois parvenus à un âge avancé ; chez les personnes âgées, au contraire, il est associé à de meilleures facultés cognitives et à une mortalité inférieure à la moyenne. Aussi est-il important de maintenir jusqu'à 65 ans une circonférence abdominale et un poids idéaux, et fondamental d'avoir ensuite un poids suffisant, qui peut atteindre les limites supérieures de l'IMC et de la circonférence abdominale. Par exemple, pour les hommes, un IMC entre 22 et 23 est idéal jusqu'à 65-75 ans ; au-delà, un IMC entre 23 et 25 permet d'éviter une perte de la masse musculaire et d'autres détériorations préjudiciables à la santé.

Ce résultat peut être atteint en augmentant la consommation d'aliments qui ne sont pas nécessairement salutaires avant 65 ans, à savoir les œufs, les fromages de brebis ou de chèvre, le lait et le yaourt de chèvre, le poisson, les crustacés et les mollusques, les fruits, le chocolat noir, etc. Mais en quantités modérées. Ces ajouts pourraient contribuer à prévenir la perte de poids et de muscles, en maintenant une quantité adéquate de protéines (0,9 gramme par kilo de poids corporel). Tout cela associé à une activité musculaire et physique régulière¹³ (cf. chap. v).

Le traitement diététique de la maladie d'Alzheimer

Certaines des stratégies alimentaires qui préviennent les démences, parmi lesquelles la supplémentation en huile de coco, le surcroît d'huile d'olive et le régime de longévité, pourraient aider les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou tout au moins des patients atteints de troubles cognitifs légers (TCL), lesquels précèdent souvent la démence.

Le rôle des stratégies alimentaires dans ces affections est peu connu et spéculatif. Mais puisqu'il s'agit d'une pathologie dévastatrice pour les patients et leurs familles et que la plupart des malades ne peuvent attendre les résultats des essais cliniques qui seront menés sur des

échantillons de population plus vastes, j'évoquerai certaines de nos recherches qui se sont révélées efficaces sur la souris et que nous allons pouvoir mener sur l'homme. Le but de ces stratégies n'est pas de soigner la maladie d'Alzheimer, mais d'en retarder l'apparition de quelques années, cinq à dix ans, voire plus.

Nous avons expérimenté sur des souris des cycles hebdomadaires d'administration d'un régime pauvre en protéines, additionnés d'acides aminés non essentiels, en alternance avec des cycles hebdomadaires de régime relativement riche en protéines¹⁴. Avec le concours d'un neurologue chevronné, des cycles de régime pauvre en protéines (0,2-0,3 gramme par kilo de poids corporel) pourraient être administrés aux malades d'Alzheimer une semaine sur deux, en alternance avec un régime relativement riche en protéines (1 gramme par kilo de poids corporel). Pendant une semaine, le patient adopterait un régime à base de glucides complexes (légumes, etc.) et de graisses salutaires (noix, huile d'olive, etc.), sans viande, poisson, œufs, lait, fromage et avec peu de légumineuses, et enchaînerait la semaine suivante avec un régime de longévité hautement nourrissant. Le régime comprendrait systématiquement une dose quotidienne d'huile de coco (40 ml) et, dans la semaine d'alimentation riche en protéines, du saumon ou tout autre poisson riche en oméga 3 au moins à trois repas, en prenant soin d'éviter les poissons pouvant contenir beaucoup de mercure (espardon, thon, etc.).

Cette alternance de semaines pauvres et de semaines riches en protéines devrait se poursuivre au moins six mois pour comprendre si : 1. Les fonctions cognitives du patient s'améliorent. 2. Il conserve un poids et une masse musculaire dans la norme et ne développe pas d'autres symptômes.

Seul un neurologue spécialisé dans la maladie d'Alzheimer peut décider d'entreprendre ou non cette expérimentation. Il convient de dire au patient et à sa famille que cette stratégie, non encore éprouvée cliniquement, pourrait comporter des risques et qu'elle doit être testée sur des échantillons quantitativement significatifs de patients avant qu'en soient établies l'innocuité et l'efficacité. Si les patients perdent plus de 10 % de leur poids corporel ou de leur masse musculaire, la poursuite du régime doit être différée, le temps de recouvrer un poids ou une masse musculaire appropriés.

Une autre option serait d'adopter une FMD mensuelle ; nous l'avons expérimentée sur des sujets de 20 à 70 ans maximum mais pas encore sur des personnes plus âgées ni sur des malades d'Alzheimer (cf. chap. vi). Dans une étude préliminaire, nous avons observé une amélioration des fonctions cognitives chez les sujets soumis pendant trois mois à une FMD mensuelle de cinq jours. Les puissants effets de cette diète ont été constatés auparavant sur des souris d'âge moyen, soumises à deux

FMD par mois : la régénération neuronale et l'amélioration des fonctions cognitives ont même perduré dans le temps¹⁵.

Les patients devraient suivre un régime à base de végétaux, très riche en nutriments mais aussi relativement riche en protéines (0,9 g par kilo de poids corporel), entre un cycle de FMD et l'autre.

Encore une fois, tout cela est risqué voire potentiellement très risqué chez les personnes âgées, surtout si elles sont frêles, ou ont perdu du poids avec l'avancement de la maladie. Ces stratégies sont à considérer uniquement en l'absence d'alternatives praticables et avec l'accord d'un neurologue spécialiste de la maladie d'Alzheimer.

Exercices physiques et mentaux

En plus de l'intérêt du régime alimentaire, il a été démontré que les activités mentale et physique régulières exercent une fonction protectrice contre les démences liées au vieillissement.

Une méta-analyse, qui a examiné la majorité des études portant sur l'influence de l'activité physique – 18 essais cliniques, soit 800 patients atteints de démence sénile –, a conclu que ladite activité, en particulier les exercices d'aérobic (course, nage, etc.), améliorent les fonctions cognitives¹⁶.

Il est donc avéré que l'activité physique peut aussi bien prévenir les démences séniles que retarder leur progression. Naturellement, les personnes frêles ou très âgées remplaceront avantageusement la course ou la nage par le vélo d'appartement (en augmentant alors la résistance des pédales pour stimuler l'effort) ou par quelque pratique qui n'engendre pas de dommages physiques.

Autre activité, à l'évidence efficace, l'entraînement cérébral : lecture, puzzle et jeux électroniques sont autant d'exercices qui améliorent les fonctions cognitives et concourent à prévenir l'apparition de la maladie ou à retarder sa progression¹⁷.

En résumé

Ces recommandations sont destinées aux personnes à haut risque (antécédents familiaux, déclin cognitif précoce).

Prévention

1. Adoptez le régime de longévité et la FMD.
2. Adoptez un régime riche en huile d'olive (50-100 ml par

- jour) et en fruits à coque (30 g par jour).
3. Buvez du café (pour les sujets à risque relativement bas : une à deux tasses par jour ; pour ceux à risque élevé : jusqu'à trois tasses par jour, après consultation de votre médecin).
 4. Consommez 40 ml d'huile de coco par jour (si et seulement si vous n'avez pas de facteurs de risque cardiovasculaires).
 5. Évitez les graisses saturées et trans.
 6. Évitez toute nourriture d'origine animale, à l'exception du poisson à faible concentration en mercure, du lait ou du fromage de brebis et de chèvre.
 7. Adoptez une alimentation riche en nutriments : oméga 3, vitamines du groupe B, vitamines C, D et E.
 8. Prenez chaque jour un complément alimentaire multivitaminé.

Thérapie

La thérapie proposée doit être approuvée et supervisée par un neurologue spécialiste des maladies neurodégénératives qui œuvrera en contact étroit avec un diététicien, afin d'optimiser les effets positifs pour le cerveau, tout en minimisant d'éventuels effets collatéraux :

1. Suivez toutes les recommandations alimentaires pour la prévention des démences.
2. Pratiquez des cycles de restriction protéique et d'acides aminés essentiels, tout en maintenant un apport calorique normal, et/ou suivez une FMD périodique.

¹ Le contenu de ce chapitre ne doit en aucun cas être utilisé pour s'autoétablir un diagnostic ou s'autoprescrire un traitement. Il est également destiné au médecin qui vous suit.

² E. Parrella *et al.*, + V. D. Longo, "Protein restriction cycles reduce IGF-1 and phosphorylated Tau, and improve behavioral performance in an Alzheimer's disease mouse model", *Aging Cell*, avril 2013.

³ V. D. Longo, M. P. Mattson, "Fasting : molecular mechanisms and clinical applications", *Cell Metabolism*, février 2014.

⁴ C. C. Liu *et al.*, "Apolipoprotein E and Alzheimer disease : risk, mechanisms and therapy", *Nature Reviews Neurology*, février 2013.

⁵ C. Valls-Pedret *et al.*, "Mediterranean diet and age-related cognitive decline : a

randomized clinical trial", *JAMA Internal Medicine*, juillet 2015.

6 F. Sofi, R. Abbate *et al.*, "Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health : an updated systematic review and meta-analysis", *The American Journal of Clinical Nutrition*, novembre 2010.

7 Q.-P. Liu *et al.*, "Habitual coffee consumption and risk of cognitive decline/dementia : a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies", *Nutrition*, juin 2016.

8 G. W. Ross *et al.*, "Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease", *JAMA*, mai 2000.

9 W. M. Fernando *et al.*, "The role of dietary coconut for the prevention and treatment of Alzheimer's disease : potential mechanisms of action", *British Journal of Nutrition*, juillet 2015. Y. Hu *et al.*, "Coconut oil : non-alternative drug treatment against Alzheimer disease", *Nutrición Hospitalaria*, décembre 2015.

10 N. D. Barnard *et al.*, "Saturated and trans fats and dementia : a systematic review", *Neurobiology of Aging*, mai 2014.

11 M. C. Morris, C. C. Tangney, "Dietary fat composition and dementia risk", *Neurobiology of Aging*, septembre 2014.

12 R. Shah, "The role of nutrition and diet in Alzheimer disease : a systematic review", *JAMDA (Journal of the American Medical Directors Association)*, juin 2013. S.

Lopes da Silva *et al.*, "Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease : systematic review and meta-analysis", *Alzheimer's & Dementia*, juillet 2014. M. H.

Mohajeri *et al.*, "Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly : implications for brain aging and Alzheimer-type dementia", *Nutrition*, février 2015. E. M.

Brouwer-Brolsma, L. C. de Groot, "Vitamin D and cognition in older adults : an update of recent findings", *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*,

janvier 2015. T. Cederholm, N. Salem Jr, J. Palmblad, "x-3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans", *Advances in Nutrition*, novembre 2013.

13 S. García-Ptacek *et al.*, "Body mass index in dementia", *European Journal of Clinical Nutrition*, novembre 2014.

14 E. Parrella *et al.*, + V. D. Longo, art. cité p. 229.

15 S. Brandhorst, I. Y. Choi *et al.*, + V. D. Longo, art. cité p. 176.

16 C. Groot *et al.*, "The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia : a meta-analysis of randomized control trials", *Ageing Research Reviews*, janvier 2016.

17 B. Y. Li *et al.*, "Mental training for cognitive improvement in elderly people : what have we learned from clinical and neurophysiologic studies ?", *Current Alzheimer Research*, juillet 2015.

XI

ALIMENTATION ET *FASTING-MIMICKING DIET* DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES MALADIES INFLAMMATOIRES ET AUTO-IMMUNES¹

Je remercie pour leur lecture de ce chapitre et leurs conseils le docteur Markus Bock, neurologue, expert dans la thérapie par le jeûne et les régimes céto-gènes au centre de médecine complémentaire de l'hôpital universitaire de la Charité à Berlin, et le professeur Andreas Michalsen, chef de service dans le département de médecine intégrative à l'hôpital universitaire de la Charité à Berlin.

La dégradation ou le dysfonctionnement du système immunitaire, fréquemment dû au vieillissement, peut survenir à n'importe quel âge. Par exemple, les globules blancs – dont les lymphocytes T, les macrophages et les neutrophiles – produisent des facteurs de nécrose tumorale comme le TNF-alpha et l'IL-6, qui jouent un rôle central dans la coordination de nombreuses fonctions immunitaires : de l'attaque et de la destruction des bactéries et des virus à la suppression et l'élimination des cellules endommagées, cellules cancéreuses comprises.

Le vieillissement et les maladies aidant, la production de ces facteurs de nécrose tumorale peut devenir irrégulière : les cellules immunitaires les produisent même quand ils ne sont pas nécessaires, engendrant par là même des réactions et des états inflammatoires. Résultat : une légère inflammation systémique (touchant le corps tout entier), pouvant contribuer à l'apparition de maladies auto-immunes, telles la sclérose en plaques ou le diabète de type 1 – les cellules immunitaires se retournent alors contre (une partie de) l'organisme qu'elles sont censées protéger –, ou d'affections comme le cancer et les pathologies cardiovasculaires.

La mesure du taux de protéine C-réactive (CRP) est un marqueur de choix de l'inflammation systémique. Cette protéine est sécrétée par le

foie et libérée dans le sang en réponse à un stimulus inflammatoire. À partir du dosage de la CRP, dont la concentration varie selon la situation inflammatoire, des études épidémiologiques ont établi qu'un tiers des adultes aux États-Unis souffrait d'inflammation systémique². En d'autres termes, un tiers des Américains, mais aussi une large proportion d'Européens souffrent d'un dysfonctionnement du système immunitaire dû en partie au vieillissement naturel de l'organisme, en partie au mode de vie occidental (obésité, régime alimentaire), en partie à l'exposition à des agents infectieux, etc. Beaucoup d'Européens ont l'illusion d'être protégés contre ces problèmes parce qu'ils suivent un "régime méditerranéen". Malheureusement, même dans sa version la plus stricte, ce régime a des effets limités sur le vieillissement et les maladies (j'ai déjà évoqué la question au chap. ix). Et le fait que cette version soit adoptée par très peu d'Européens est du reste très inquiétant.

Parmi les désordres auto-immuns les plus répandus, on trouve le diabète de type 1, la sclérose en plaques, la maladie de Crohn, la polymyalgie, le psoriasis, le lupus et la polyarthrite rhumatoïde. Une analyse récente d'études épidémiologiques a révélé qu'environ 8-9 % de la population mondiale souffre de l'une des vingt-neuf principales maladies auto-immunes³. L'incidence de ces pathologies (le nombre de nouveaux cas diagnostiqués), en hausse depuis trente ans, a carrément augmenté de 19 % par an ces dix dernières années⁴. Dans le monde, le nombre de personnes affectées par des maladies auto-immunes double tous les cinq ans. Naturellement, ces chiffres s'expliquent en partie par une efficacité accrue des diagnostics et par la prise de conscience que ces pathologies sont devenues un problème de santé publique, mais les facteurs environnementaux y ont leur part, qui n'est pas négligeable.

Alimentation et maladies auto-immunes

L'obésité a été mise en relation avec la survenue de certaines maladies auto-immunes (sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, peut-être aussi maladie de Crohn et autres affections de l'intestin⁵), du fait que le tissu adipeux exprime de nombreuses molécules pro-inflammatoires (comme le TNF-alpha et l'IL-6). En effet, abdominal ou non, le tissu adipeux accumulé dans le corps est capable de produire continuellement des molécules pro-inflammatoires qui stimulent les cellules immunitaires. Cette suractivation peut induire une réponse auto-immune : les cellules se retournent contre l'organisme qu'elles sont censées défendre.

Il semble qu'une forte consommation de sel contribue à l'apparition de maladies auto-immunes, en suractivant justement les lymphocytes

T dits régulateurs, lesquels jouent un rôle central dans la prévention de l'auto-immunité – l'homéostasie du système immunitaire s'en trouve alors perturbée. D'autres études sont nécessaires pour comprendre et confirmer le rôle du sel dans ces dysfonctionnements. Néanmoins, comme il est établi qu'il augmente aussi le risque cardiovasculaire, les personnes atteintes d'une maladie auto-immune, ou qui sont susceptibles d'en développer une, éviteront les aliments et les préparations alimentaires riches en sel.

L'alimentation peut elle aussi compromettre le bon fonctionnement du système immunitaire en altérant la flore (dite aussi microbiote) intestinale. Il est désormais admis que le régime alimentaire occidental, comportant nombre de produits d'origine animale, a de graves effets sur les bactéries qui peuplent l'intestin et régulent plusieurs types de cellules immunitaires⁶. Mais une flore intestinale "inflammatoire" peut rapidement se transformer en une flore moins "inflammatoire" si les personnes adoptent durant une brève période un régime végétarien ou végane⁷.

À la table de nos ancêtres

Certains de nos aliments sont des facteurs potentiels d'augmentation des maladies auto-immunes, des facteurs encore mal compris. Nous n'en sommes qu'aux premières recherches sur le sujet, mais nous suspectons certains composants alimentaires de déclencher des réponses auto-immunes. Le lait de vache, par exemple : chez certains enfants, sa consommation est associée à une réponse auto-immune – le système immunitaire génère alors des anticorps contre les cellules pancréatiques (qui sécrètent l'insuline) de l'organisme⁸.

De façon générale, nos connaissances sur le sujet sont minces. Certains ont tenté de faire correspondre tel groupe sanguin à tel régime "idéal". Toutefois, il existe fort peu de preuves que le groupe sanguin concoure à élaborer un régime optimisant l'espérance de vie ; et il en existe encore moins quant au lien entre groupe sanguin et maladie auto-immune.

Peut-être sera-t-il possible un jour, grâce au séquençage génomique, de déterminer les aliments que chacun devrait idéalement consommer, ou définitivement éviter pour se prémunir des désordres auto-immuns et des intolérances. En attendant, je vous suggère de vous asseoir "à la table de vos ancêtres". Comment ? En découvrant, si vous ne le savez pas déjà, d'où viennent vos parents, vos grands-parents et arrière-grands-parents, et les aliments typiques des régions où ils vivaient. Puis de croiser ces données avec les recommandations exposées au chapitre IV, et d'en tirer votre propre style alimentaire, en vous

assurant qu'il contient toutes les vitamines, les minéraux, les acides gras essentiels (oméga 3, etc.) et, en quantité suffisante mais sans excès, des protéines issues des végétaux (notamment les légumineuses) et du poisson.

Mes quatre grands-parents sont italiens : mon alimentation idéale est riche de tomates, de haricots verts, de pois chiches, d'huile d'olive. La tomate est arrivée en Italie voilà seulement quatre siècles, mais sa consommation est devenue nationale, au point que la possibilité qu'elle induise des réactions immunitaires (on parle alors d'aliments immunogènes) est minime, bien qu'un tel effet ait parfois été rapporté.

Si mes grands-parents avaient été originaires d'Okinawa, mon alimentation aurait dû inclure des patates douces et des algues ; s'ils avaient été allemands, du chou et des asperges. Cela paraît compliqué, mais non. Il suffit de prendre le temps de s'informer, de poser des questions à ses parents ou ses grands-parents, et aux personnes âgées ayant vécu dans les mêmes contrées que nos aïeux. À partir de là, on peut dresser une liste la plus exhaustive possible de tous ces aliments, qui, avec le temps, ont très certainement été sélectionnés pour composer un tableau nutritionnel complet. Dans un petit village comme celui de mes parents, au sud de l'Italie, personne n'a fait d'études scientifiques pour déterminer le bon régime, mais tout le monde se connaissait, et si un habitant avait présenté des symptômes de carence en vitamine B12 parce qu'il ne mangeait jamais de viande ni de poisson, les autres s'en seraient aperçus et auraient appris à pallier cette carence, peut-être avec l'aide du médecin du coin. Si certains enfants avaient développé des pathologies de type auto-immun, les habitants se seraient certainement rendu compte que ceux-là justement buvaient du lait de vache et qu'il était préférable de leur donner du lait de chèvre. Ce type de sélection alimentaire a lieu plus aisément dans les villages et les petites villes, et dans certaines villes moyennes où la majorité des habitants naissent, vivent et meurent, sans partir s'établir ailleurs. Ce serait beaucoup plus difficile à réaliser dans les métropoles comme New York, Londres, Paris, Tokyo, où l'on connaît très rarement les habitudes alimentaires de ses voisins, ou leurs maladies, où l'on vit quelques années dans un quartier, avant d'en changer, voire de carrément changer de ville.

Je ne fais qu'avancer des hypothèses... Je n'ai pas encore les preuves concrètes me permettant d'affirmer que manger "à la table de nos ancêtres" prévient les maladies et permet de vivre plus longtemps. En outre, je ne préconise pas systématiquement de manger ce que mangeaient nos grands-parents. Tant s'en faut. Récemment, quelqu'un m'a d'ailleurs écrit : "Mais, docteur Longo, mes grands-parents venaient d'Émilie-Romagne et ils mangeaient beaucoup de viande." Parmi les aliments que consommaient vos aïeux, préférez bien

évidemment ceux qui figurent dans le régime de longévité (chap. iv). Il arrive fréquemment que nous n'ayons pas la possibilité d'attendre les conclusions des études scientifiques et cliniques à grande échelle et que nous soyons amenés à adopter une stratégie qui ne soit encore qu'une hypothèse, mais la meilleure possible. L'important est que cette stratégie concorde avec toutes les informations dont nous disposons. Exemple pour un village de 2 000 habitants et les villages alentour : il faudrait parvenir, avec le concours des médecins de la région, à identifier les problèmes ou les avantages associés à la consommation de certains aliments, en recueillant le plus de données possible sur des décennies, en interrogeant les parents et les grands-parents. Bien des informations collectées seront pertinentes. D'autres ne le seront pas. Cependant, le risque qu'il y aurait à adopter la stratégie alimentaire qui en découle est pratiquement nul car ces aliments, communs à un ensemble de personnes, sont quasiment sans danger pour elles.

Aliments à éviter

Dans le monde entier, les maladies auto-immunes sont en augmentation à une vitesse sans précédent. La Californie est probablement le temple mondial de la “nourriture saine” : du chou kale au curcuma, en passant par le quinoa et les graines de chia. Toutefois, ces aliments, qui fournissent un apport élevé en vitamines et en protéines, pourraient se révéler plus nocifs qu'utiles pour beaucoup. Le concept est très simple à saisir : le quinoa, originaire des Andes péruviennes, peut parfaitement convenir aux descendants de ceux qui le consommaient en aliment principal et même à la grande majorité de la population mondiale. Mais il pourrait aussi causer des allergies, des intolérances, voire des maladies auto-immunes à un petit pourcentage de personnes, notamment celles exposées à d'autres facteurs favorisant leur apparition. On a ainsi remarqué que l'ingestion de quinoa augmente la réponse immunitaire chez la souris ; il est donc susceptible d'entraîner des modifications au sein du système immunitaire humain, et de faire apparaître des maladies auto-immunes⁹. Ce n'est pas automatique, mais il a le potentiel pour. Il a déjà provoqué de graves réactions allergiques aux États-Unis et en France¹⁰. Par conséquent, si vous découvrez que vos lointains ancêtres vivaient en Allemagne, mieux vaudrait éviter certains aliments “santé” comme le quinoa et le curcuma, qui ne figurent pas au nombre des ingrédients fondamentaux de la cuisine allemande.

Thérapie des maladies auto-immunes et

“rajeunissement de l’intérieur”

Les indications préventives que j’ai données jusqu’ici peuvent également servir aux patients en traitement. J’examinerai à présent l’impact de la *Fasting-Mimicking Diet* (cf. chap. vi) dans la thérapie de la sclérose en plaques, de la maladie de Crohn et de la colite, et de la polyarthrite rhumatoïde. Impact qui a fait l’objet de diverses expérimentations sur la souris et d’essais cliniques sur l’homme par plusieurs équipes dont la mienne.

Nous avons testé la FMD sur des souris atteintes de deux maladies auto-immunes importantes – la sclérose en plaques et la maladie de Crohn – et, dans les deux cas, elle a eu des effets étonnamment positifs, montrant sa capacité à en réduire la gravité. Cependant, tant que les essais cliniques à large spectre et les recherches en laboratoire ne seront pas achevés, nous ne pourrons pas être certains de l’efficacité de la FMD, ni exclure qu’elles puissent avoir de graves effets secondaires chez quelques patients.

La sclérose en plaques

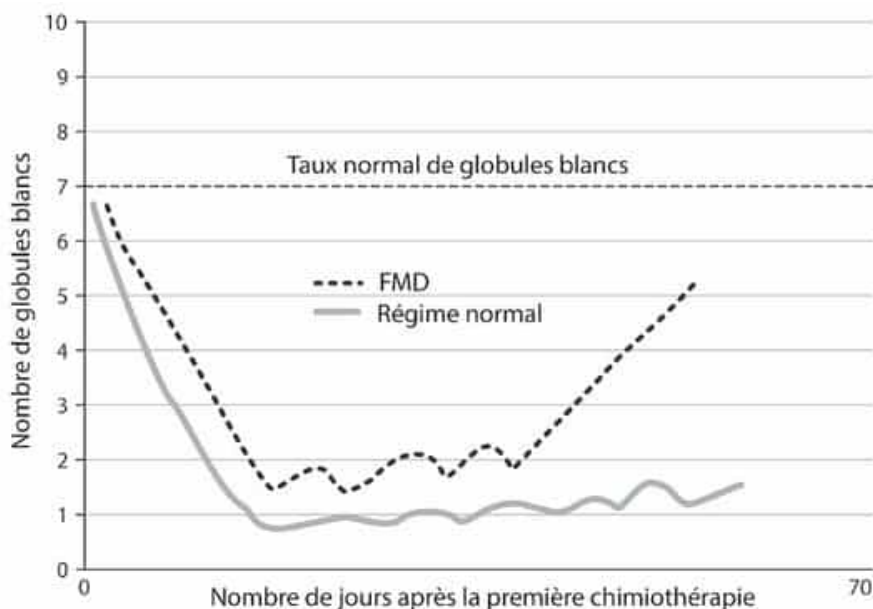
Dans la sclérose en plaques, certaines cellules immunitaires (les lymphocytes T) attaquent et endommagent la myéline, la gaine qui enveloppe et isole les fibres nerveuses du système nerveux central et assure la bonne conduction du message nerveux. Conséquences : des symptômes très variables, parmi lesquels une faiblesse ou une raideur musculaire des membres, une perte partielle ou totale de la vision et des douleurs dans différentes parties du corps. En général, elle évolue par poussées, avec des rechutes qui durent brièvement, puis diminuent ou disparaissent, avant de revenir périodiquement. La maladie est parfois progressive : chez certains patients, les symptômes continuent d’empirer. Nous avons commencé nos recherches sur la FMD et les maladies auto-immunes il y a plusieurs années, après avoir découvert, avec Chia-Wei Cheng, que le jeûne provoque chez la souris une chute importante de globules blancs (cellules immunitaires), qui reviennent à des taux normaux quand les souris retrouvent leur régime alimentaire habituel¹¹.

Récapitulons nos observations d’alors : pendant le jeûne, il se produit une activation et une augmentation de cellules souches particulières, aptes à générer tout type de cellule immunitaire : les cellules souches hématopoïétiques capables de reconstitution à long terme. Ce constat a suscité plusieurs questions, parmi lesquelles :

1. Le jeûne détruit-il de préférence les cellules dysfonctionnelles dont les cellules auto-immunes ?

2. À partir du moment où l'animal ou l'homme retrouve son régime alimentaire normal (après le jeûne), les cellules souches engendrent-elles des cellules immunitaires saines, ou les nouvelles cellules produites deviennent-elles aussi auto-immunes ?

J'ai commencé à recevoir des lettres de patients qui avaient entendu parler de nos résultats par la presse. J'avais déclaré à des journalistes que des cycles de jeûne alternés avec une alimentation normale pouvaient sans doute combattre les maladies auto-immunes, mais que nous devions mettre cette hypothèse à l'épreuve. Plusieurs de ces patients m'ont confié avoir pratiqué une FMD de quatre à cinq jours qui avait eu pour effet de réduire leurs symptômes, parfois même de les guérir. Bien sûr, il s'agit seulement de cas individuels. Mais ce sont souvent ces observations initiales qui mettent sur la voie des thérapies efficaces.

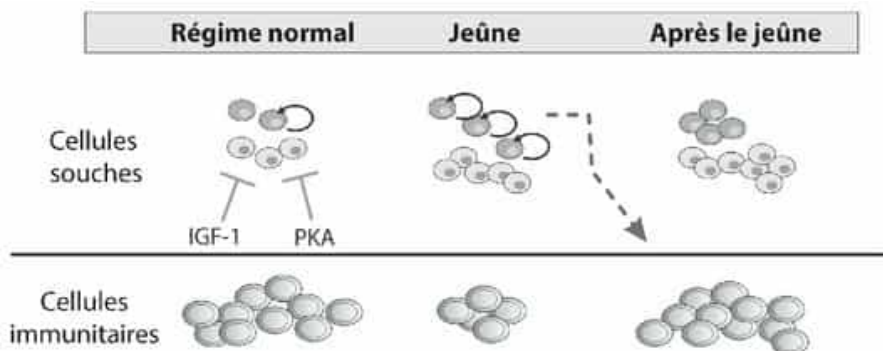


11.1. Des cycles de jeûne régénèrent les cellules du système immunitaire après la chimiothérapie.

Cette première série de tests achevée, Inyoung Choi, une autre scientifique de mon laboratoire, allait réaliser une nouvelle série d'expérimentations et obtenir des résultats épatants. Comme le jeûne est une pratique difficile tant pour la souris que pour l'homme, nous l'avons remplacé par une FMD semblable à celle décrite dans le chapitre VI (essai clinique sur les personnes en bonne santé, cf. p. 136-139),

mais en la modifiant de façon à faire chuter le taux de globules blancs. Provoquer le remplacement des cellules auto-immunes par des cellules saines requiert de détruire d'abord celles qui étaient malades. Et cela fonctionna. Non seulement les cycles de FMD réduisaient la gravité de la sclérose en plaques chez toutes les souris, mais ils éliminaient tous les symptômes chez une partie d'entre elles. Nos résultats indiquaient que chaque cycle de FMD parvenait à détruire une partie des cellules auto-immunes et que trois cycles diminuaient les symptômes de la maladie chez toutes les souris. Autre effet remarquable, la FMD a favorisé la régénération de la myéline endommagée de leur moelle épinière¹².

Les cycles de FMD ont donc fait régresser l'auto-immunité en détruisant les cellules immunitaires pathogènes et en générant de nouvelles cellules saines, mais aussi en activant les cellules progénitrices (apparentées aux cellules souches), capables de régénérer les nerfs détériorés. C'est un autre exemple de ce que j'appelle le "rajeunissement de l'intérieur"¹³, ou l'extraordinaire capacité d'autoréparation des organismes. Dans ce cas, la FMD détruit de nombreuses cellules, tout particulièrement les cellules immunitaires vieilles et endommagées qui ont perdu leur capacité de distinction entre organismes extérieurs agressifs (bactéries, virus, etc.) et cellules de l'individu lui-même (cellules nerveuses qui forment la myéline, par exemple) (cf. fig. 11.2, p. 260). Mais la FMD peut faire encore mieux : et l'organisme détecte un dommage dans la moelle épinière (comme il détecterait une coupure sur la peau) et s'adresse aux cellules souches et progénitrices pour le réparer. Les résultats sont stupéfiants, du moins chez la souris : ce double effet de la FMD sur l'auto-immunité et la régénération parvient à l'éradication des symptômes dans 20 % des cas – stupéfiant ! Cette diète a-t-elle un potentiel de guérison ou du moins d'atténuation des symptômes chez les patients qui souffrent de sclérose en plaques ? Voyons à présent les résultats très prometteurs d'une étude pilote que nous avons réalisée sur l'homme.



11.2. Le rajeunissement de l'intérieur.

En collaboration avec l'équipe des neurologues Markus Bock et Andreas Michalsen, de l'hôpital universitaire de la Charité (Berlin), nous avons lancé une étude pilote randomisée¹⁴ afin d'établir la sûreté et l'efficacité d'une FMD d'une semaine chez des patients atteints de sclérose en plaques (en rechute ou en rémission). Nous avons constitué trois groupes : 20 patients ont continué à suivre leur régime habituel (le groupe contrôle) ; 20 patients ont entamé un cycle de sept jours de FMD, suivi d'un régime méditerranéen pendant six mois ; 20 autres ont été soumis à un "régime cétogène" (de grandes quantités de graisses, des quantités normales de protéines et basses de glucides) six mois durant, sans interruption.

La FMD à laquelle a été soumis le deuxième groupe consistait en une journée de jeûne apportant 800 calories (issues de fruits, riz ou pommes de terre), puis de sept jours à 200-350 calories quotidiennes (bouillons de légumes et jus de fruits additionnés d'huile de lin, riche en oméga 3, trois fois par jour). Les patients devaient boire aussi deux à trois litres de liquides chaque jour (eau et tisanes non sucrées). Au terme du cycle de sept jours, des aliments solides ont été réintroduits graduellement sur trois jours. Ensuite, les patients sont passés à un régime méditerranéen, essentiellement végétal, pendant six mois.

La FMD a amélioré significativement la qualité de vie et l'état physique et mental des patients. Quelque 20 % de patients du groupe contrôle et du groupe pratiquant la FMD ont eu des effets secondaires, mais non liés à la maladie proprement dite – le plus fréquent ayant été l'infection des voies respiratoires et/ou urinaires, mais sans dommage hépatique ou autre. 90 % des patients soumis à la FMD ont été en mesure de mener l'expérimentation à son terme. Durant ces six mois, quatre cas de rechute ont été observés dans le groupe contrôle et trois dans le groupe FMD. Les patients qui ont adopté le régime cétogène ont vu leur état de santé s'améliorer. Toutefois, les effets de ce régime sur les symptômes ont été plus lents à se manifester que ceux d'un seul cycle FMD sur une semaine.

Dans l'ensemble, cette étude montre la sûreté et l'efficacité potentielle d'une FMD. De plus amples recherches sont nécessaires pour confirmer ce résultat. Notamment la prescription de plusieurs cycles de FMD, qui devrait potentialiser son efficacité (ainsi que nous l'avons expérimenté sur la souris), relayés par le régime de longévité, et non par le régime méditerranéen. Nous nous apprêtons à mettre en œuvre cet essai clinique.

La maladie de Crohn et la colite

La publication de notre recherche sur le jeûne et le système immunitaire me valut pas mal d'appels et de lettres de patients. Parmi eux, il y eut Jenni Russell, journaliste du *Times* (Londres), qui écrivit plusieurs articles sur le sujet, dont celui que j'ai choisi de reproduire ici. Lorsqu'elle publia son article sur le jeûne et la maladie de Crohn, nous étions en possession de données qui montraient l'efficacité de la FMD contre la sclérose en plaques. À la lecture de son texte et des nombreux courriels que je recevais de malades en souffrance, je me sentis très optimiste : cette méthode ferait ses preuves.

“Le jeûne m’a transformée là où la médecine a échoué”

Jenni Russell (*The Times*, 22 avril 2015)

Ces dix derniers mois, ma vie a complètement changé. Je n'ai pas écrit de livre, je n'ai pas déménagé, je n'ai pas eu d'enfant, je n'ai adhéré à aucune religion et je n'ai pas changé de travail. Hier, j'étais épuisée, atteinte d'une maladie chronique et incurable, maintenue en vie par quatre médicaments. Aujourd'hui, je suis en bonne santé et pleine d'énergie. Cette transformation radicale, je la dois à une thérapie simple, gratuite et négligée par le système de santé publique anglais : le jeûne.

J'ai emprunté cette voie car j'avais perdu tout espoir. J'ai développé il y a vingt ans une grave maladie auto-immune, qui m'obligeait souvent à dormir douze heures par jour et parfois me clouait au lit pendant des mois. Elle s'est aggravée il y a cinq ans, à la suite d'une chimiothérapie que j'ai dû subir pour traiter un cancer. On m'a alors dit que je ne pourrais pas survivre sans immunosuppresseurs ; quand je m'y suis risquée, j'ai fini aux urgences, et suis restée hospitalisée plusieurs jours, sous perfusion. [...] Jusqu'au jour où je suis tombée sur une étude de l'université de Californie du Sud. Après vingt ans de recherches sur les effets du jeûne sur la souris, Valter Longo, un éminent biogérontologue, avait découvert qu'en soumettant les animaux à un jeûne de trois jours, leur système immunitaire commençait à se régénérer. Le jeûne obligeait la moelle osseuse à créer de nouvelles cellules souches, il remplaçait la réponse immunitaire fautive par une réponse adéquate. Plusieurs cycles de jeûne, dans un intervalle de temps de six mois, entraînaient une amélioration constante. Cette thérapie, soutenait Longo, pouvait se révéler remarquablement efficace chez toute personne souffrant d'une maladie auto-immune ou dont le système immunitaire se détériorait avec l'âge. Mais il ne saurait y avoir de preuve définitive, ajoutait-il, tant que des essais cliniques sur l'homme n'auront pas été menés.

Je n'avais rien à perdre, sinon ma bonne humeur et un peu de poids. J'ai commencé mon premier jeûne lors d'un voyage en bateau sur une mer démontée, ce qui rendit l'expérience beaucoup plus facile à vivre que je ne l'imaginais : j'avais perdu tout appétit et on me demandait de rester

allongée sur ma couchette, à lire. C'est très ennuyeux de n'avoir rien d'autre à attendre que de boire de l'eau chaude, ou froide, ou gazeuse, du thé noir, ou vert, ou à la menthe. La faim me tenaillait jusqu'à m'étourdir parfois, mais la sensation passait. J'ai résisté ainsi deux jours et demi en pensant que tout cela ne servait à rien. Le quatrième jour, au réveil, je me suis sentie beaucoup mieux. Je n'avais pas connu cette sensation depuis des années.

Depuis, j'ai jeûné à trois autres reprises ; la dernière fois, il y a peu de temps, pendant quatre jours. C'est très difficile. Je ne pouvais pas travailler, ni cuisiner pour qui que ce soit. Il faut être libre de se laisser aller chaque fois que le corps, indigné, revendique ses droits. Il faut aussi se ménager des distractions – livres, films, compagnie de proches ou d'amis – pour pallier les moments tristes d'un quotidien sans repas.

Je pratique le jeûne pour une seule raison : ses résultats sont remarquables. Je ne prends plus de médicaments et, pour la première fois depuis que je suis tombée malade, je n'ai besoin de doser ni mon énergie ni mon temps. J'ignore si cela durera, mais je suis devenue une ardente partisane du jeûne. Comme l'a dit récemment un médecin, il pourrait être la panacée que la médecine occidentale a oubliée.

Ces dernières années, les chercheurs ont découvert que le diabète peut se soigner avec une diète à 600 calories par jour durant huit semaines. Les premières recherches qu'a réalisées Longo indiquent que le jeûne est efficace contre le cancer au même titre que la chimiothérapie. L'association des deux, en commençant le jeûne avant le traitement et en l'arrêtant après, augmente l'efficacité de la chimiothérapie de près de 40 % tout en minimisant ses effets secondaires. Confrontées en même temps au jeûne et au poison, les cellules cancéreuses sont en difficulté, tandis que les cellules saines sont davantage protégées, car le jeûne ferme les voies qui laissent pénétrer les toxines. Il pourrait s'agir là d'une découverte fondamentale, si nous pensons qu'un cinquième des décès liés au cancer est dû aux effets secondaires de la chimiothérapie.

Aujourd'hui, nous sommes en possession de résultats scientifiques sur les effets de la FMD sur la maladie de Crohn, mais je ne peux pas les divulguer avant qu'ils ne soient publiés dans une revue scientifique. En revanche, je peux d'ores et déjà vous dire qu'ils sont très prometteurs. Si vous souffrez de cette maladie ou d'une colite, ou de toute autre affection gastro-intestinale d'origine inflammatoire, parlez de la FMD avec votre médecin. Vous pourriez adopter celle à laquelle nous avons soumis les patients atteints de sclérose en plaques¹⁵, et si votre gastroentérologue est d'accord, la pratiquer tous les deux mois jusqu'à ce que vous puissiez déterminer ensemble s'il y a une amélioration des symptômes ou s'il apparaît clairement que la FMD est sans effet.

La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est la plus fréquente des formes de rhumatisme inflammatoire chronique. Cette maladie auto-immune, qui aboutit progressivement à la destruction des articulations, frappe environ 1 % de la population et 2 % des personnes de plus de 60 ans. Recourir au jeûne ou à la diète hypocalorique d'une durée d'une à trois semaines est pertinent : l'inflammation et la douleur régressent quelques jours seulement après le début du jeûne¹⁶, mais ils reviennent au moment où les patients recommencent à s'alimenter normalement. Si la période de jeûne est suivie d'un régime végétarien pendant trois mois, certains bénéfices thérapeutiques perdurent. L'efficacité de cette thérapie combinée a été confirmée par une revue systématique des essais cliniques¹⁷. Si le régime végétarien est adopté pendant un an, les bénéfices peuvent durer des années¹⁸. Ainsi, pour de nombreux patients ayant la capacité et la volonté de se soumettre à un jeûne prolongé et de modifier à long terme leur alimentation, les cycles de jeûne pourraient améliorer l'efficacité des traitements médicaux, voire les remplacer¹⁹.

Nous n'avons pas encore testé la FMD dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Mais nos recherches sur la sclérose en plaques et la maladie de Crohn, entre autres maladies auto-immunes, ont montré que la FMD réduisait l'inflammation systémique chez la plupart des patients ayant des marqueurs inflammatoires (tel la CRP) élevés au début de l'expérimentation. Ce qui tend à indiquer qu'une stratégie possible pour affronter la polyarthrite rhumatoïde est un cycle de cinq jours de FMD (cf. chap. VI) tous les un à trois mois. Plutôt que le régime méditerranéen, je préconise l'adoption du régime de longévité (cf. chap. IV) entre un cycle et l'autre. Les personnes qui ne sont pas en mesure de modifier durablement leur régime alimentaire pourraient, avec l'accord de leur médecin, envisager de suivre une FMD de cinq jours tous les un à deux mois. La FMD a l'avantage de fournir un nombre relativement élevé de calories et ne contraint pas le patient à être hospitalisé. Il suffit d'être suivi médicalement. Si nous considérons les résultats de notre étude pilote sur la sclérose en plaques et ceux de différentes études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde²⁰, une FMD de sept à dix jours pourrait se révéler plus efficace qu'une FMD plus courte. Nos futures études nous permettront d'affiner nos données sur l'efficacité de la FMD contre différentes maladies auto-immunes, mais aussi sur sa fréquence et sa durée optimales.

En résumé

Prévention

1. Adoptez autant que possible le régime de longévité.
2. Maintenez un poids salubre et réduisez, si besoin est, votre graisse abdominale.
3. Évitez de consommer trop de sel.
4. Mangez les aliments que mangeaient vos ancêtres et évitez ceux qu'ils ne consommaient pas.

Thérapie

1. Adoptez tous les comportements préventifs.
2. Avec l'accord de votre médecin, commencez une FMD de cinq jours par mois ou une de sept jours tous les deux mois.
3. Entre une FMD et la suivante, adoptez au quotidien le régime de longévité (le programme nutritionnel de deux semaines en annexe peut vous servir d'appui).

1 Le contenu de ce chapitre ne doit en aucun cas être utilisé pour s'autoétablir un diagnostic ou s'autoprescrire un traitement. Il est également destiné au médecin qui vous suit.

2 K. L. Ong *et al.*, "Trends in C-reactive protein levels in US adults from 1999 to 2010", *American Journal of Epidemiology*, juin 2013.

3 G. S. Cooper *et al.*, "Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases : improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases", *Journal of Autoimmunity*, novembre-décembre 2009.

4 A. Lerner *et al.*, "The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing : a review", *International Journal of Celiac Disease*, juillet 2015.

5 A. Manzel *et al.*, "Role of « Western diet » in inflammatory autoimmune diseases", *Current Allergy and Asthma Reports*, janvier 2014.

6 *Ibid.*

7 A. Lawrence *et al.*, "Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome", *Nature*, janvier 2014.

8 M. M. Lamb *et al.*, "The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes : the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)", *Pediatric Diabetes*, février 2015.

9 S. G. Verza *et al.*, "Immunoadjuvant activity, toxicity assays, and détermination by UPLC/Q-TOF-MS of triterpenic saponins from *Chenopodium quinoa* seeds", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, mars 2012.

10 C. Astler *et al.*, "First case report of anaphylaxis to quinoa, a novel food in France", *Allergy*, mai 2009.

11 C.-W. Cheng *et al.*, + V. D., art. cité p. 134.

12 I. Y. Choi *et al.*, + V. D. Longo, "A diet mimicking fasting promotes regeneration and reduces autoimmunity and multiple sclerosis symptoms", *Cell Reports*, juin 2016.

13 Je développe cet aspect dans ma conférence TED intitulée "*Fasting : awakening the rejuvenation from within*".

14 M. Bock *et al.*, "A randomised controlled pilot study to compare the effects of

prolonged fasting and ketogenic low glycemic load treatment on health related quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis” : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01538355>

15 M. Bock *et al.*, art. cité p. 260.

16 H. Müller *et al.*, “Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis : a systematic review”, *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2001.

17 *Ibid.*

18 J. Kjeldsen-Kragh *et al.*, “Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis”, *Lancet*, octobre 1991.

19 H. Müller *et al.*, art. cité *supra*.

20 J. Kjeldsen-Kragh *et al.*, art. cité p. 266 ; H. Müller *et al.*, art. cité p. 266.

CONCLUSION

J'ai repoussé la rédaction de ce livre pendant plusieurs années, préoccupé que j'étais à l'idée que mes recommandations favorisent la longévité en bonne santé tout en entraînant quelque effet secondaire. Avant de m'y mettre véritablement, il a d'abord fallu que je découvre les liens entre les nutriments et les gènes chez la souris et chez l'homme, puis que je complète ces recherches par une longue série d'études publiées qui m'ont permis de comprendre comment le régime de longévité est apte à protéger, réparer et rajeunir l'organisme. Il m'a fallu ensuite l'adopter moi-même et le recommander aux autres, mais aussi collaborer avec de nombreux médecins et chercheurs, traiter ou observer des centaines de patients malades et sains. Il m'a fallu encore confirmer les résultats obtenus en étudiant des populations caractérisées par des mutations génétiques (notamment les personnes atteintes du syndrome de Laron, en Équateur) et les supercentenaires calabrais ou d'Okinawa qui ont adopté des régimes alimentaires spécifiques. Il m'a fallu enfin réaliser des études épidémiologiques sur de larges échantillons de population, aux États-Unis, ou me référer à l'épidémiologie, pour comprendre le lien entre la consommation de certains aliments et certaines maladies.

La motivation qui m'a animé ces trente dernières années a été la découverte des mécanismes moléculaires qui permettent de rester jeune et de vivre en bonne santé jusqu'à 110 ans ; et l'utilisation de ces connaissances pour aider les personnes atteintes de pathologies graves, et pouvoir leur proposer une alternative thérapeutique. Il est indispensable, j'en suis convaincu, de constituer des entités cliniques qui rassemblent des chercheurs, des médecins et des diététiciens qui soient capables, ensemble, de formuler rapidement des thérapies intégratives aux fondements solides, potentiellement efficaces, dussent-elles être encore en phase de développement.

Il y a quelque temps, je suis allé rendre visite à un grand journaliste italien atteint d'un cancer en phase terminale. Les oncologues l'avaient renvoyé chez lui sans traitement aucun, avec ces seuls mots : "Il n'y a plus rien à faire." "Il y a toujours quelque chose à faire", lui ai-je dit, même si ce quelque chose marche plus ou moins. Mais il

avait déjà perdu tellement de poids que plus personne ne voulait tenter quoi que ce soit. Et je fus moi aussi dans l'incapacité d'intervenir. Mais si j'avais été à sa place, j'aurais voulu plus, j'aurais voulu que, dès le lendemain du premier diagnostic, une équipe d'experts se constitue pour mettre en place une thérapie intégrative. Quand il n'y a plus d'option médicale viable, il est urgent d'adopter un compromis thérapeutique qui soit à la fois respectueux des méthodes officielles et qui promeuve une stratégie étayée par des données scientifiques convaincantes.

Que serait-il arrivé au pilote d'Air France, à la juge de Los Angeles, ou à la journaliste du *Times* s'ils n'avaient pas entendu parler de nos découvertes ? Je l'ignore. Mais je suis certain, grâce aux résultats des études cliniques, grâce aux milliers de courriels reçus, que la *Fasting-Mimicking Diet* et les autres régimes présentés dans cet ouvrage ont déjà aidé de nombreuses personnes, malades ou en bonne santé. J'espère que les recherches dont je vous ai parlé aboutiront bientôt à des traitements disponibles pour tous, partout, qu'ils insuffleront aux chercheurs le désir de lancer de nouveaux essais cliniques, prometteurs, et de formuler de nouveaux protocoles thérapeutiques à bas coût.

Mon livre favori est *Un, personne et cent mille*, de Luigi Pirandello, prix Nobel de littérature. Il creuse une idée merveilleusement simple : si nul ne te connaît, en un sens tu n'existes pas ; mais si 100 000 personnes te connaissent, il y a 100 000 toi différents qui vivent dans leurs têtes. J'envisage notre travail de la même manière : si nous découvrons quelque chose que nul ne pourra utiliser ou qui ne sera d'aucune aide, en un sens nous n'aurons rien découvert ; mais si nous mettons au jour quelque chose qui peut aider 100 000 personnes à vivre plus longtemps ou à recouvrer la santé, alors notre travail sera partie intégrante de ces 100 000 vies qui autrement ne seraient plus.

Avec le recul, je me dis que jamais je n'aurais pu imaginer trente années de voyages plus gratifiantes que celles qui m'ont conduit aux quatre coins du monde pour me ramener en Calabre, à Molochio, le village de mes parents où se trouve le pourcentage de centenaires le plus élevé au monde, et à Gênes, la ville qui m'a vu naître, qui compte l'un des plus hauts pourcentages de personnes âgées de plus de 65 ans.

Comment rester jeune

Je récapitule ici les conclusions les plus importantes auxquelles je suis parvenu (ces points sont développés dans le chap. IV consacré au régime de longévité) :

1. Adoptez le régime pesco-végétarien : soit une alimentation

essentiellement à base de végétaux (légumineuses, légumes, fruits, etc.) et de poisson, en limitant celui-ci à deux-trois repas par semaine et en évitant les poissons avec une concentration élevée de mercure (espadon, thon, mérrou, merlu). Après 65-70 ans, si vous commencez à perdre de la masse musculaire, de la force et du poids, introduisez dans votre alimentation plus de poisson et des aliments d'origine animale : œufs, fromages et yaourts de chèvre ou de brebis.

2. Mangez peu de protéines mais en quantité suffisante : consommez chaque jour environ 0,7-0,8 grammes de protéines par kilo de poids corporel. Si vous pesez 45 kilos, il vous faudra environ 37 grammes de protéines par jour, dont 30 grammes devront être consommés en un seul repas pour maximiser la synthèse musculaire. Si vous pesez 90-100 kilos et avez 35 % de masse grasseuse, 60 grammes par jour sont suffisants car les cellules adipeuses sont moins gourmandes en protéines que les muscles. À partir de 65-70 ans, si vous avez perdu du poids et de la masse musculaire, augmentez légèrement la consommation de protéines : 10 à 20 % supplémentaires seront suffisants dans la majorité des cas (donc 4-6 grammes de protéines en plus par jour).

3. Réduisez drastiquement les mauvaises graisses et les sucres simples, et augmentez les bonnes graisses et les glucides complexes : une alimentation équilibrée doit être riche en bonnes graisses, c'est-à-dire en graisses insaturées, que vous trouvez par exemple dans le saumon, les amandes et les noix, et très pauvre en graisses saturées, hydrogénées et trans, contenues dans les viandes, le beurre, etc. Elle doit être riche en glucides complexes comme ceux que fournissent le pain complet et les légumes, et pauvre en sucres, mais aussi limitée en aliments sources de glucides (amidon) comme les pâtes, le riz, le pain blanc et les jus de fruits, facilement convertis en sucres une fois dans l'intestin. Enfin, elle doit être riche en protéines végétales, mais pauvre en protéines animales pour minimiser leurs effets délétères sur la santé et le vieillissement.

4. Donnez à votre organisme tous les nutriments nécessaires : il a besoin de protéines, d'acides gras essentiels (oméga 3 et oméga 6), de minéraux, de vitamines et, en petite quantité, de sucres qui, quoique "diabolisés", l'aident à livrer les différentes batailles qui ont lieu à l'intérieur et à l'extérieur des cellules. Par sécurité, prenez tous les trois jours un complément alimentaire de vitamines et de minéraux, une gélule d'huile de poisson pour l'apport en oméga 3, en prenant soin de bien choisir les laboratoires qui les fabriquent.

5. Mangez à la table de vos ancêtres : consommez une grande variété d'aliments de façon à bénéficier de tous les nutriments nécessaires au bon entretien du corps. Le mieux est d'obtenir ces nutriments à partir des aliments déjà présents sur les tables de nos

parents, grands-parents et arrière-grands-parents, à la condition que ces aliments soient préconisés dans le régime de longévité ou dans les recettes en annexe.

6. À moins que votre tour de taille et votre poids ne soient dans la norme ou juste sous, prenez deux repas par jour plus une collation. Soit un petit-déjeuner, un repas principal (déjeuner ou dîner de 1 200 calories) et une collation à faible teneur en calories et en sucres. **Si votre poids et votre masse musculaire sont dans ou sous la norme, il est préférable de prendre trois repas par jour et une collation à faible teneur en calories mais nourrissante.**

7. Répartissez vos repas sur un maximum de douze heures : par exemple, commencez la journée en petit-déjeunant après 8 heures et terminez-la en dînant avant 20 heures¹. Une solution plus efficace encore pour ceux qui désirent perdre du poids consiste à réduire cet intervalle de temps à dix heures voire moins. Mais cette réduction est plus difficile à observer et pourrait augmenter le risque d'effets indésirables, telle l'apparition de calculs biliaires².

8. Pratiquez périodiquement une *Fasting-Mimicking Diet* prolongée : les personnes âgées de moins de 65-70 ans qui ne sont pas affaiblies, malnutries ou atteintes de quelque pathologie, devraient entreprendre deux à quatre fois par an une FMD de cinq jours, à teneur calorique relativement élevée (cf. chap. VI). Les personnes plus âgées peuvent également entreprendre une FMD, à condition d'avoir obtenu l'accord de leur médecin.

9. Maîtrisez votre poids et votre circonférence abdominale : ce périmètre doit être inférieur à 90 cm chez les hommes et à 75 cm chez les femmes.

Ce mode de vie alimentaire est optimal pour des millions de personnes : le régime de longévité n'est pas le énième régime de l'année destiné à faire perdre du poids. Il est fondé sur l'alimentation quotidienne de populations à la longévité exceptionnelle. La majorité d'entre nous peut l'adopter en substituant à un nombre limité d'aliments d'autres aliments tout aussi appétissants, sinon plus. Par exemple : en remplaçant le fromage par des noix, 150 grammes de pâtes ou de pain par 50 grammes de pâtes et 300 grammes de pois chiches ou de haricots.

Activité physique pour la longévité

Pratiquez la marche rapide une heure par jour. Évitez les escaliers mécaniques et les ascenseurs, même si vous avez beaucoup d'étages à monter. Durant le week-end, marchez sur des distances plus longues que d'habitude, en évitant les zones polluées. Pratiquez une activité

physique modérée, de 2 h 30 à 5 heures par semaine, avec quelques pointes plus intenses. Faites des exercices de musculation, avec ou sans poids, pour renforcer vos muscles (suivis d'un repas contenant 30 grammes de protéines).

La longue vie de l'esprit

Dans ce livre, je parle peu de l'esprit, car je ne suis pas un expert dans ce domaine et il me semble que les études cherchant à comprendre comment l'esprit peut nous aider à vivre plus longtemps et en meilleure santé sont peu nombreuses et peu conclusives. En revanche, il existe maintes études sur les aspects sociaux de la longévité. Pourtant, il serait peu aisé d'en trouver qui réunissent à la fois les recherches fondamentales, cliniques, épidémiologiques et celles menées sur les centenaires pour montrer l'importance fondamentale d'un certain comportement social sur la longévité en bonne santé. Mon expérience dans ce domaine et l'avis de certains experts m'incitent à suggérer que la proximité de notre famille et de nos amis, l'appartenance à une communauté (religieuse ou autre), à une association, le bénévolat pour aider ceux qui sont dans le besoin, etc. sont essentiels pour vivre longtemps et heureux. Cependant, j'ai vu bien des personnes solitaires vivre longtemps et en bonne santé, probablement parce qu'elles apprécient les plaisirs simples et puisent leur propre force dans leur instinct et leur capacité à trouver le bonheur dans les petites choses : le goût de certains aliments, les promenades dans un parc, les échanges avec des commerçants, etc. Mon père, qui a 90 ans, a subi récemment une ablation d'une partie de l'estomac – une tumeur maligne était suspectée. Ma mère et lui sont séparés de longue date, et il vit seul. Il a lutté, souffert, et il a perdu du poids au fil des semaines qui ont suivi son intervention. Puis, un jour, il m'a dit qu'il s'était remis à manger du chocolat et d'autres aliments dont il était friand dans sa jeunesse – il y avait renoncé par crainte qu'ils ne nuisent à sa santé. Il s'est remis aussi à faire de l'exercice physique, et ce, chaque jour, de façon méthodique. Il a repris du poids et il est désormais plus serein, plus positif. Même s'il est content que nous lui rendions visite, son envie de vivre tient moins à ses liens familiaux et amicaux qu'aux petits plaisirs qu'il a retrouvés, comme la tablette de chocolat (qu'il s'est longtemps refusé). En cela, il me rappelle Salvatore Caruso, qui habitait à quelques centaines de mètres de la maison de mon père et qui l'avait vu grandir ; il clamait avoir pu atteindre l'âge de 110 ans parce qu'il ne buvait pas (alors qu'il attendait le prochain verre de vin...), ne fumait pas et se tenait éloigné des femmes. Mais ce qu'il désirait par-dessus tout, c'était

devenir l'homme le plus âgé au monde. Quand je lui dis qu'en Sicile se trouvait un homme plus âgé que lui, il répliqua : "Je dois le doubler." Et il y parvint.

Salvatore, j'espère te doubler moi aussi. Mais dans bien longtemps...

¹ V. D. Longo, S. Panda., art. cité p. 186.

² S. Gill, S. Panda, art. cité p. 95. R. Sichieri *et al.*, art. cité p. 96.

PROGRAMME NUTRITIONNEL DE DEUX SEMAINES

écrit en collaboration
avec la nutritionniste Noemi Renzetti
et les diététiciennes Mahshid Shelehchi et Susan Kim

Le programme alimentaire de deux semaines est bâti sur le régime de longévité décrit au chapitre iv. Les plats et les recettes donnent des indications sur le type d'aliments et de combinaisons alimentaires bénéfiques pour votre santé, mais libre à vous de remplacer ces aliments par d'autres, à l'apport nutritionnel équivalent. Par exemple, aux pâtes vous pouvez substituer des pâtes complètes, de l'orge perlé, de l'épeautre, de la semoule, de la polenta, des gnocchis, du riz complet ou sauvage, en veillant à consommer ces aliments dans la quantité indiquée (généralement de 40 g).

Ce programme a été développé pour fournir un apport en vitamines et en minéraux optimal, sans interférer avec d'autres composants alimentaires qui favorisent la longévité. Je suggère que vous mangiez le plus souvent possible des aliments qui sont sources de vitamines et de minéraux généralement peu présents dans le "régime occidental" : vitamine B12 et D, B9, vitamine A, C et E, calcium, fer, magnésium, oméga 3 – reportez-vous aux tableaux en fin d'ouvrage ("Sources de vitamines, minéraux et autres micronutriments"). Toutefois, au risque de me répéter, je vous conseille de prendre tous les trois jours un comprimé de vitamines et de minéraux et une gélule d'oméga 3, pour prévenir toute carence éventuelle.

Je rappelle que ce régime est idéal pour les personnes de poids normal âgées de 20 à 65 ans ; à partir de 65 ans, l'apport en calories et en protéines doit être réajusté pour éviter toute perte de poids ou de masse musculaire non désirée.

Le régime se compose de trois repas – petit-déjeuner, déjeuner et dîner – et d'une collation. Il fournit en moyenne 1 700 à 1 800 calories par jour, qui correspondent à la consommation calorique moyenne d'une femme sédentaire d'un âge compris entre 31 et 50 ans, dont la taille, le poids et l'indice de masse corporelle sont dans la norme (à titre d'exemple : 1,63 m, 56-57 kg et un IMC de 21,5), ou d'une femme modérément active de 51 ans. Un homme dont la taille, le poids et l'IMC sont dans la norme (1,74 m, 74 kg et un IMC de 24,4) devra augmenter toutes les doses indiquées de 20 % environ. En général, les proportions doivent être ajustées selon le besoin : maintenir ou atteindre un poids, une circonférence abdominale et un IMC dans la norme.

Les personnes qui ont tendance à perdre du poids et à descendre sous les paramètres dits normaux peuvent augmenter les proportions des différents repas, tandis que celles qui prennent du poids peuvent les réduire, ou prendre un repas qui conjugue déjeuner et dîner en réduisant leurs proportions respectives.

Ce régime fournit 55 à 60 % des calories à partir des glucides

complexes, soit la forme idéale de glucides qu'on trouve dans les légumes et les céréales, mais aussi dans les pâtes et le pain complets. Les préparations avec sucre(s) ajouté(s) sont quasiment absentes ; il y a du sucre dans les fruits et dans un certain nombre d'aliments. Rappelons-nous que le sucre ajouté (par exemple dans le thé ou le café) ou celui naturellement présent dans les jus de fruits, le miel et certains sirops devrait être limité à 10 grammes par jour maximum (deux cuillérées à café). 30-35 % des calories sont procurées à partir des graisses saines, majoritairement insaturées, et 10 à 11 % des calories à partir des protéines, pour la plupart végétales et issues du poisson.

Les déjeuners et dîners sont élaborés de telle sorte que l'un ait une faible teneur en calories et en protéines, et l'autre soit au contraire riche en calories et en protéines, prodiguant ainsi tous les nutriments nécessaires. Le repas à haute teneur calorique et protéique doit apporter au moins 30 grammes de protéines afin d'optimiser la croissance musculaire (cf. chap. v). Le repas à faible teneur calorique et protéique peut être indifféremment le déjeuner ou le dîner. Néanmoins, je vous recommanderai de le prendre toujours au même moment de la journée.

Tous les repas doivent être répartis dans un intervalle de temps de douze heures maximum. Le dernier doit l'être trois à quatre heures avant le coucher.

IMPORTANT

La quantité quotidienne de calories doit être indexée sur le métabolisme de base (MB) et le niveau d'activité physique (NAP) quotidien de chacun. L'apport estimé en protéines a été calculé en multipliant le poids corporel (kilo) par 0,8¹. Un juste rapport entre les calories absorbées (en mangeant et en buvant) et celles que le corps brûle par l'activité physique (balance énergétique) est essentiel pour conserver un poids corporel synonyme de bonne santé. Il suffit de 150 calories supplémentaires par jour pendant douze mois pour accumuler au moins 5 kg en trop.

Le contenu énergétique et les valeurs nutritionnelles de tous les aliments figurant ci-après peuvent différer selon les provenances, mais aussi les marques et les types choisis.

Enfin, je conseillerai de contrôler quotidiennement son poids et sa circonférence abdominale tant qu'un poids idéal n'a pas été atteint et stabilisé.

1 NIH, 2016, “Balance Food and Activity”, National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, MD. USDA, 2016. United States Department of Agriculture, Washington, DC, “Dietary Reference Intakes (DRI’s)” : <https://www.nal.usda.gov/fnic/dietary-reference-intakes> ;<https://www.nal.usda.gov/fnic/interactiveDRI/>
NIH, 2016, *Portion Distortion ! Do You Know How Food Portions Have Changed in 20 Years ?* <https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/wecan/portion/>
OMS, 2015, “Directive : apport en sucres chez l’adulte et l’enfant” : http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/fr/ OMS, 2016, La France en chiffres : <http://www.who.int/countries/fra/fr/>

SEMAINE 1¹

JOUR 1

Petit-déjeuner

Café (expresso ou américain), qui peut être remplacé par du café d'orge (sans caféine) ; 240 ml (1 bon verre) de *lait d'amande* sans sucre ajouté et enrichi en calcium et en vitamine B12, B2, D ; 60 g de *focaccia de farine complète* avec huile d'olive extra vierge ; 20 g de *confiture de myrtilles* sans sucre ajouté.

Le lait d'amande peut être remplacé par du lait de noisettes ou de coco (toujours enrichi en calcium et sans sucre ajouté).

Déjeuner

~ Épinards avec pignons et raisins secs ~

- 150 g d'épinards cuits à l'eau
- 30 g de galettes d'épeautre
- 9 g de pignons
- 12 ml d'huile d'olive*, ¹
- 9 g de raisins secs
- Sel**²

Faites bouillir les épinards et, une fois cuits, égouttez-les. Faites-les revenir à la poêle avec les pignons et les raisins secs ; mélangez bien. Éteignez le feu, ajoutez l'huile, couvrez la poêle et laissez reposer pendant 2-3 minutes avant de servir.

Collation

240 ml de *lait de coco* sans sucre ajouté ; 1 barre de *céréales aux fruits à coque et au chocolat noir* (minimum 70 % de cacao, sans lait) de 150 calories et à faible teneur en sucres (moins de 8 g).

Dîner

~ Pâtes aux brocolis et haricots noirs ~

- 40 g de pâtes complètes ou normales
- 150 g de haricots noirs*** cuits à l'eau (poids net égoutté)
- 200 g de brocolis cuits à l'eau
- 25 ml d'huile d'olive
- 1 gousse d'ail finement haché, piment, sel et poivre
- 5 g de parmesan râpé

Dans une casserole, portez à ébullition un grand volume d'eau. Versez-y le sel, les brocolis, les haricots, les pâtes et laissez bouillir le tout le temps nécessaire à la cuisson des pâtes. Égouttez et servez en assaisonnant d'huile d'olive, d'ail, de piment et de parmesan râpé.

Dessert : 25 g de noix ; 20 g de *groseilles séchées* ou d'autres fruits secs, sans sucre ajouté****.

JOUR 1 : PRENEZ UN COMPRIMÉ (OU UNE GÉLULE) DE VITAMINES ET DE MINÉRAUX ET UNE GÉLULE D'OMÉGA 3.

* Dans ce programme, il est toujours question d'huile extra vierge.

1 Les proportions de ce programme sont calculées pour une personne : une femme de poids et de taille moyens, avec un IMC de 21,5. Un homme de taille et de poids normaux peut augmenter ces proportions de 20 %.

Ces proportions devraient toutefois dépendre de votre capacité d'atteindre et de conserver un poids et un IMC dans la norme, et de votre désir de perdre ou de prendre du poids. Tant que vous n'avez pas atteint et stabilisé un poids idéal, je vous recommande de quotidiennement vous peser et contrôler votre circonférence abdominale.

** Les Recommandations alimentaires américaines préconisent de limiter la consommation de sodium à 2-3 mg/jour (l'équivalent d'1 bonne cuillère à café ou de 6-7 g de sel). Celles françaises, du Programme national nutrition santé (PNNS), à 8 g/jour pour les hommes et 6,5 g/ jour pour les femmes. (*N.d.É.*)

*** Choisissez autant que possible des ingrédients frais et de saison, et des légumes secs (et faites-les tremper une nuit entière dans de l'eau froide avant cuisson).

**** Le sucre est naturellement présent dans les fruits et les fruits secs. Dans cette suggestion de programme alimentaire, le sucre ajouté (dans le thé ou le café) ou celui naturellement présent dans les jus de fruits, le miel et certains sirops devrait être limité à 8-10 grammes par jour maximum (deux cuillérées à café).

JOUR 2

Petit-déjeuner

Thé (1 sachet de thé vert *et* 1 de thé noir) avec 1/2 ou 1 citron pressé ; 1 tranche de *pain complet* et 20 g de *confiture de fraises* sans sucre ajouté ; ou 60 g de céréales avec 240 ml de lait d'amande sans sucre ajouté.

Déjeuner

~ **Riz complet ou sauvage avec haricots verts, ail et tomates fraîches** ~

- 40 g de riz complet ou sauvage
- 150 g de haricots verts
- 150 g de tomates fraîches
- 12 ml d'huile d'olive
- 2 gousses d'ail
- Basilic frais
- Sel et poivre

Suivez les indications de cuisson du riz indiquées sur l'emballage. Dans une poêle, versez les haricots verts que vous recouvrirez totalement d'eau, les tomates, l'ail, le sel et le poivre. Une fois les légumes cuits, ajoutez le riz et assaisonnez d'huile d'olive et de basilic. Laissez reposer 2-3 minutes avant de servir.

Accompagnement : 200 g de *légumes verts à feuille* (par exemple la *chicorée* ou le *chou kale*), cuits à l'eau et assaisonnés avec de l'huile d'olive et du citron.

Collation

240 ml de *lait de noisette* sans sucre ajouté ; 1 barre de *céréales aux fruits à coque et au chocolat noir* (minimum 70 % de cacao, sans lait) de 150 calories et à faible teneur en sucres (moins de 8 g).

Dîner

~ **Filet de saumon aux asperges** ~

- 150 g de filet de saumon (sauvage de préférence)
- 300 g d'asperges
- 60 g de pain complet
- 12 ml d'huile d'olive
- Jus de citron (à discrétion)
- Sel et poivre

Cuisez le saumon et les asperges à la vapeur ou au four ; disposez-les sur une assiette et assaisonnez-les avec l'huile d'olive et le jus de citron à discrétion, saupoudrez de sel et de poivre.

Accompagnement : 200 g de *salade verte, tomates, carottes, fenouil, poivrons verts*, assaisonnés de vinaigre balsamique.

Dessert : 25 g de *noix* et 20 g de *groseilles ou de canneberges séchées*.

JOUR 3

Petit-déjeuner

Café ou *thé* ; 60 g de *pain complet* grillé ; 40 g de *confiture de fruits rouges* sans sucre ajouté.

Déjeuner

~ Petit épeautre aux courgettes avec ail et persil ~

- 40 g de petit épeautre
- 300 g de courgettes
- 100 g de tomates cerise
- 12 ml d'huile d'olive
- 1 gousse d'ail
- Persil, sel et poivre
- 25 g d'olives

Faites cuire le petit épeautre dans de l'eau salée bouillante en suivant les indications figurant sur l'emballage. Égouttez-le. Dans une poêle, cuisez à l'étuvée les courgettes avec l'ail, les tomates cerise, les olives (ne pas frire !). Quand les courgettes sont moelleuses et l'eau évaporée, ajoutez le persil, le sel et le poivre, mélangez, et versez le petit épeautre et l'huile d'olive. Laissez reposer pendant 2-3 minutes avant de servir.

Accompagnement : 200 g de *légumes verts à feuille* (des *blettes*, par exemple), cuits à l'eau et assaisonnés d'huile d'olive et de jus de citron.

Collation

“Farinata” de *pois chiches* (naturellement sans gluten) ; *légumes crus* (par exemple *carottes* et/ou *céleri*) ; ou smoothie à base de *fruits rouges* mixés (150 g) et de *lait d'amande*.

La *“farinata”* de pois chiches est une spécialité ligure, préparée avec de la farine de pois chiches (240 g), de l'eau (240 ml), de l'huile d'olive (2 cuillerées à soupe, facultatif) et du sel (une pincée, facultatif). Mélangez la farine, l'eau et l'huile dans un saladier jusqu'à obtenir une consistance lisse ; versez ce mélange dans un plat que vous mettrez au four (préchauffé), jusqu'à ce que les bords commencent à brunir (15 minutes environ). Vous pouvez aussi cuire la

farinata dans une poêle à feu moyen. Quand elle est prête, salez et poivrez à volonté.

Dîner

~ Minestrone sec de pois chiches avec des pâtes ~

- 40 g de pâtes
- 250 g de légumes pour minestrone (carottes, oignons, pommes de terre, céleri, etc.)
- 150 g de pois chiches cuits à l'eau (poids net égoutté)
- 24 ml d'huile d'olive
- 5 g de parmesan râpé
- Sel et poivre

Dans une casserole, portez à ébullition un grand volume d'eau salée, puis versez les légumes et les pois chiches. Quand les légumes sont tendres, ajoutez les pâtes. Quand elles sont cuites, égouttez le tout et assaisonnez d'huile d'olive, de sel et de poivre. Saupoudrez de parmesan.

Accompagnement : 200 g de *salade verte*, *tomates*, *carottes*, *fenouil* et *poivrons verts*, assaisonnés d'huile d'olive et de jus de citron.

Dessert : 100 g de *cerises fraîches* ou 20 g de *cerises séchées* et 25 g d'*amandes*.

JOUR 4

Petit-déjeuner

Café ou *thé* (avec 1/2 *citron* pressé) ; 80 g de *pain complet* ; 20 g de *confiture d'abricots* sans sucre ajouté.

Déjeuner

~ Salade d'orge aux olives et noix de pécan ~

- 40 g d'orge
- 150 g de petits légumes au vinaigre (petits artichauts, mini cornichons et petits oignons)
- 150 g de tomates
- 75 g de champignons crus
- 20 g de maïs
- 9 g de noix de pécan
- 12 ml d'huile d'olive
- 20 g d'olives
- Sel, poivre, herbes aromatiques à discrétion

Faites cuire l'orge dans un grand volume d'eau bouillante et salée, en suivant les indications figurant sur l'emballage. Dans un saladier, coupez les tomates, les champignons, puis ajoutez le maïs, les petits légumes au vinaigre, les noix de pécan, les olives et l'huile d'olive, le sel, le poivre et les herbes aromatiques. Quand l'orge est cuite, égouttez-la, laissez-la refroidir et versez-la sur les légumes. Mélangez le tout et servez tiède, ou placez la salade au réfrigérateur pour la servir froide, comme plat estival.

Collation

240 ml de *lait de coco* sans sucre ajouté ; 1 barre de *céréales aux fruits à coque et au chocolat noir* (minimum 70 % de cacao, sans lait) de 150 calories et à faible teneur en sucres (moins de 8 g).

Dîner

~ Pâtes aux lentilles ~

- 40 g de pâtes

- 150 g de lentilles réhydratées (poids net égoutté)
 - 1 tomate moyenne
 - 1 pomme de terre moyenne
-
- 1 carotte moyenne
 - 25 ml d'huile d'olive
 - 2 gousses d'ail
 - Romarin (à discrétion)

Faites cuire les lentilles dans un grand volume d'eau salée avec les légumes et le romarin (si vous l'appréciez). Quand les lentilles sont cuites, ajoutez les pâtes. Une fois la cuisson achevée, mélangez et faites réduire jusqu'à obtenir une soupe de la consistance désirée. Enfin, ajoutez l'huile d'olive.

Dessert : 100 g d'*ananas* ou 20 g de *myrtilles séchées* et 25 g de noix.

JOUR 4 : PRENEZ UN COMPRIMÉ (OU UNE GÉLULE) DE VITAMINES ET DE MINÉRAUX ET UNE GÉLULE D'OMÉGA 3.

JOUR 5

Petit-déjeuner

Café (expresso ou américain) ; 90 g de *muesli* ou de *gruau d'avoine coupée* (env. 30 min. de cuisson) avec 240 ml de *lait d'amande* sans sucre ajouté et 10 g de *miel*. Auxquels vous ajoutez 1/2 *banane* (de taille moyenne) et 1 *kiwi* coupé en morceaux.

Déjeuner

~ Agretti aux olives, tomates et basilic ~

- 150 g d'agretti (ou de scarole)
- 150 g de tomates cerise ou séchées
- 12 ml d'huile d'olive
- 9 g de pignons
- 5 feuilles de basilic
- 20 g de pain complet
- 20 g d'olives

Faites cuire dans l'eau bouillante les agretti, égouttez-les et laissez-les refroidir. Ajoutez l'huile d'olive, les tomates cerise, les olives et le basilic.

Accompagnement : 150 g de *carottes râpées crues*, assaisonnées d'huile d'olive, de sel et de jus de citron, ou bien cuites à l'étouffée à la poêle avec un peu d'eau et assaisonnées d'huile d'olive, de sel et de poivre.

Collation

240 ml de *lait de noisette* sans sucre ajouté ; 1 barre de *céréales aux fruits à coque et au chocolat noir* (minimum 70 % de cacao, sans lait) de 150 calories et à faible teneur en sucres (moins de 8 g).

Dîner

~ Salade de poulpe et de pommes de terre ~

- 80 g de poulpe
- 1 pomme de terre moyenne

- 150 g de tomates cerise
- 20 g d'olives
- 25 ml d'huile d'olive
- Persil, jus de citron, sel
- 40 g de pain noir ou complet grillé

Faites cuire le poulpe et la pomme de terre dans deux récipients différents, dans un grand volume d'eau. Puis coupez-les en lamelles. Ajoutez les tomates cerise, les olives et l'huile d'olive, puis assaisonnez : citron, persil et sel.

Accompagnement : 200 g de *salade verte, concombre, tomates, carottes*, assaisonnés de vinaigre balsamique.

Dessert : 50 g de *groseilles fraîches* ou 20 g de *groseilles* ou *canneberges séchées* et 25 g d'*amandes*.

JOUR 6

Petit-déjeuner

Café ou thé (avec 1/2 citron pressé) ; 60 g de fougasse de blé complet et à huile d'olive ; fruits frais (1 pomme et des fraises).

Déjeuner

~ Aubergines grillées avec feta et tomates cerise ~

- 250 g d'aubergines
- 150 g de tomates cerise
- 20 g de feta
- 12 ml d'huile d'olive
- 40 g de crackers de seigle
- Basilic, sel et poivre

Découpez en tranches les aubergines et faites-les griller à la poêle. Une fois prêtes, ajoutez l'huile, les tomates cerise et la feta. Salez, poivrez et parsemez du basilic. Éteignez le feu et laissez reposer à couvert pendant 2-3 minutes avant de servir.

Collation

240 ml de lait d'amande sans sucre ajouté ; 1 barre de céréales aux fruits à coque et au chocolat noir (minimum 70 % de cacao, sans lait) de 150 calories et à faible teneur en sucres (moins de 8 g).

Dîner

~ Pasta & vaianeia (recette de Molochio) ~

- 40 g de pâtes
- 150 g de haricots blancs réhydratés (poids net égoutté)
- Mélange de légumes (150 g de haricots verts, 2 carottes moyennes, 150 g de courgettes, 1 pomme de terre moyenne, 1 grosse tomate)
- 2 gousses d'ail
- 25 ml d'huile d'olive
- 5 feuilles de basilic
- Sel, poivre

- 5 g de parmesan râpé

Dans une casserole, portez à ébullition un grand volume d'eau, ajoutez le sel et les haricots blancs. Laissez cuire jusqu'à ce qu'ils soient tendres ; ajoutez ensuite les carottes coupées en morceaux et les haricots verts. Laissez bouillir pendant 30 autres minutes, puis ajoutez la pomme de terre (15 minutes de cuisson) et les courgettes coupées en rondelles (5 minutes de cuisson). Plongez-y enfin la tomate entière et, dès qu'elle est tendre, pelez-la et écrasez-la. Ajoutez l'ail, les feuilles de basilic et, en dernier lieu, les pâtes. Une fois cuites, ajoutez l'huile, le sel et le poivre et mélangez bien.

Accompagnement : 200 g de *salade verte*, *tomates*, *carottes*, *maïs* et *concombre*, assaisonnés d'huile d'olive et de citron.

Dessert : 25 g de *noisettes* et 20 g de *myrtilles séchées*.

JOUR 7

Petit-déjeuner

Café (expresso ou américain) ; 240 ml de *lait d'amande* sans sucre ajouté ; 60 g de *céréales aux fruits secs* ; 1 *fruit* frais (de taille moyenne).

Déjeuner

~ Choux de Bruxelles avec ail, pignons et parmesan ~

- 250 g de choux de Bruxelles
- 5 g de parmesan râpé
- 9 g de pignons
- 12 ml d'huile d'olive

- 2 gousses d'ail
- 40 g de pain complet
- Piment (facultatif)
- Sel et poivre

Une fois les choux de Bruxelles cuits dans un grand volume d'eau salée, égouttez-les et faites-les revenir à la poêle dans un peu d'eau, avec l'ail, les pignons et du piment pendant 2-3 minutes. Éteignez le feu, laissez reposer, puis ajoutez l'huile d'olive, le sel, le poivre, et enfin le parmesan.

Accompagnement : 200 g de *salade verte*, *poivrons*, *tomates*, *carottes* et *champignons*, assaisonnés de vinaigre balsamique.

Collation

125 g de *yaourt de chèvre* ; 1 barre de *céréales aux fruits à coque et au chocolat noir* (minimum 70 % de cacao, sans lait) de 150 calories et à faible teneur en sucres (moins de 8 g).

Dîner

~ Spaghetti aux palourdes et aux moules ~

- 40 g de spaghetti

- 80 g de palourdes et de moules (poids net sans coquille)
- 15 olives
- 1 tomate
- 20 g de câpres
- 2 gousses d'ail
- 25 ml d'huile d'olive
- 40 ml de vin blanc
- Persil (à discrétion)
- Sel et poivre

Faites cuire les coquillages dans une poêle dans un fond d'eau, avec l'ail, la tomate coupée en dés, le persil haché et le vin blanc. Dans le même temps, faites cuire les spaghetti dans un grand volume d'eau salée. Égouttez-les et versez-les dans la poêle contenant les palourdes et les moules. Éteignez le feu, ajoutez immédiatement l'huile d'olive, les olives et les câpres, mélangez bien, salez et poivrez si besoin. Ajoutez du persil cru.

Accompagnement : 150 g de *légumes verts à feuille* cuits à l'eau et assaisonnés d'huile d'olive, de sel et de poivre.

Dessert : 20 g de *dattes* et 25 g de *noisettes*.

JOUR 7 : PRENEZ UN COMPRIMÉ (OU UNE GÉLULE) DE VITAMINES ET DE MINÉRAUX ET UNE GÉLULE D'OMÉGA 3.

SEMAINE 2

JOUR 1

Petit-déjeuner

Café (expresso ou américain) ou *thé* (avec 1/2 *citron* pressé) ; 90 g de *muesli* ou de *gruau d'avoine coupée* avec 240 ml de *lait d'amande* sans sucre ajouté et 150 g de *fruits rouges*.

Déjeuner

~ **Salade grecque avec feta, olives, oignons et poivrons** ~

- 150 g de laitue
- 150 g de tomates cerise
- 200 g de poivrons verts et rouges
- 20 g d'olives
- 20 g de feta
- 12 ml d'huile d'olive
- Sel
- 40 g de pain complet
- Oignon (à discrétion)

Lavez et coupez les légumes, ajoutez la feta en dés et les olives. Assaisonnez d'huile d'olive, de sel et de poivre.

Collation

240 ml de *lait de noisette* sans sucre ajouté ; 1 barre de *céréales aux fruits à coque et au chocolat noir* (minimum 70 % de cacao, sans lait) de 150 calories et à faible teneur en sucres (moins de 8 g).

Dîner

~ Salade de pois chiches et d'épinards au citron ~

- 150 g de pois chiches, à cuire ou en conserve (poids net égoutté)
- 200 g d'épinards cuits à l'eau
- Jus de citron frais
- 60 g environ de *farinata* de pois chiches (sans gluten)
- 25 ml d'huile d'olive
- Sel et poivre
- Oignon

Sur les pois chiches, ajoutez l'oignon coupé, l'huile d'olive, le sel et le poivre. Faites cuire les épinards dans de l'eau salée, égouttez-les et assaisonnez-les d'huile d'olive et de jus de citron. Mélangez les pois chiches et les épinards, puis servez.

Dessert : 25 g de *noix de pécan* et 20 g de *dattes*.

JOUR 2

Petit-déjeuner

Café ou *thé* (avec 1/2 *citron* pressé) ; 240 ml de *lait de noisette* sans sucre ajouté ; 60 g de *pain aux noix* ; 20 g de *confiture de fraises* sans sucre ajouté.

Déjeuner

~ Velouté de potiron (ou de brocolis) avec croûtons ~

- 300 g de potiron ou de brocolis
- 40 g de croûtons
- 9 g de graines de courge (facultatif)
- 12 ml d'huile d'olive
- Oignon (facultatif)
- Persil, piment (facultatif), sel et poivre

Pelez, mondez et coupez en dés le potiron. Cuisez-le dans un grand volume d'eau salée. Lorsqu'il est cuit, ajoutez l'huile d'olive, le piment, l'oignon haché, le persil, le sel et le poivre. Mélangez bien et, une fois atteinte la consistance désirée, mixez la préparation. Servez le velouté avec des croûtons et des graines de courge, si vous les appréciez.

Accompagnement : 200 g de *salade verte*, *concombre*, *carottes* et *tomates*, avec 40 g de *pain complet*.

Collation

Smoothie à base de *fruits rouges* (150 g) et de *banane* (1 de taille moyenne) ; ou bien 240 ml de *lait d'amande* et 1 barre de *céréales aux fruits à coque et au chocolat noir* (minimum 70 % de cacao, sans lait) de 150 calories et à faible teneur en sucres (moins de 8 g).

Dîner

~ Pâtes au thon et aux olives, câpres et tomates ~

- 40 g de pâtes (par exemple, spaghetti ou *trofie*)
- 60 g de thon

- 150 g de tomates
- 20 g de câpres
- 20 g d'olives
- 25 ml d'huile d'olive
- Ail (facultatif)
- Persil, sel et poivre

Portez à ébullition un grand volume d'eau, puis jetez-y les pâtes. Entre-temps, versez dans une grande poêle, avec un peu d'eau, le thon, les olives, les câpres, les tomates et l'ail. Laissez mijoter et ajoutez-y les pâtes cuites, puis l'huile d'olive, et mélangez bien. Laissez reposer deux minutes, parsemez le tout de persil frais, de sel et de poivre, puis servez.

Accompagnement : 150 g d'*artichauts* cuits à l'eau et assaisonnés d'huile d'olive et de jus de citron frais, accompagnés de 40 g de *pain complet*.

Dessert : 25 g de *noisettes* et 100 g de *raisin* ou 20 g de *raisin sec*.

JOUR 3

Petit-déjeuner

Café ou thé (avec 1/2 citron pressé) ; 80 g de pain complet ; 20 g de confiture de prunes sans sucre ajouté.

Déjeuner

~ Riz aux courgettes et petits pois ~

- 40 g de riz
- 250 g de courgettes
- 100 g de petits pois
- Oignon (1 moyen)
- 12 ml d'huile d'olive
- Persil
- Sel et poivre
- 1 cuillère à café de parmesan râpé ou de pesto

Faites cuire le riz dans de l'eau salée, et égouttez-le. Dans une poêle, cuisez à l'étouffée les courgettes et les petits pois avec l'oignon émincé. Quand les légumes sont prêts et l'eau évaporée, ajoutez le persil, salez et poivrez. Mélangez, puis versez le riz et l'huile d'olive. Laissez reposer pendant 2-3 minutes. Avant de servir, ajoutez le parmesan ou le pesto.

Collation

240 ml de *lait de coco* sans sucre ajouté ; 1 barre de *céréales aux fruits à coque et au chocolat noir* (minimum 70 % de cacao, sans lait) de 150 calories et à faible teneur en sucres (moins de 8 g).

Dîner

~ Salade de haricots cannellini avec oignon, romarin et chicorée ~

- 200 g de haricots cannellini cuits à l'eau (poids net égoutté)
- 180 g de chicorée (ou autre légume à feuille verte)
- 40 g de tomates cerise

- 25 ml d'huile d'olive
- 1 gousse d'ail
- 1 oignon de taille moyenne
- Flocons de chili séchés
- Sel et poivre
- Romarin
- 50 g de fougasse à la farine complète et à l'huile d'olive

Faites cuire la chicorée dans de l'eau salée, égouttez-la bien et versez-la dans une poêle avec l'ail, les tomates cerise, l'oignon et les flocons de chili séchés, en ajoutant un peu d'eau. Laissez mijoter pendant 5 minutes. Dans un saladier, assaisonnez les haricots cannellini avec l'huile d'olive, le sel, le poivre et le romarin, puis mélangez le tout avec la chicorée. Ce plat peut être consommé chaud ou froid, selon votre goût.

Dessert : 25 g d'*amandes* et 80 g de *cerises* ou 20 g de *cerises séchées*.

JOUR 4

Petit-déjeuner

Café (expresso ou américain) ; 240 ml de *lait d'amande* sans sucre ajouté ; 60 g de *pain aux noix et aux raisins secs* ; 1 *banane* de taille moyenne.

Déjeuner

~ **Salade de fenouil avec tomates, carottes, oignon et olives** ~

- 150 g de fenouil
- 150 g de tomates cerise
- 1 carotte de taille moyenne
- Oignon
- 20 g d'olives
- 12 ml d'huile d'olive
- Persil
- Sel
- 40 g de fougasse à la farine complète et à l'huile d'olive

Lavez et coupez les légumes, assaisonnez d'huile d'olive, de persil, de sel et de poivre. Servez avec la fougasse.

Accompagnement : 200 g de *chicorée* cuite à l'eau et assaisonnée d'huile d'olive et de citron. Ou *salade verte, concombre, carottes et tomates*.

Collation

125 g de *yaourt de chèvre* ou de *brebis* ; 1 barre de *céréales aux fruits à coque et au chocolat noir* (minimum 70 % de cacao, sans lait) de 150 calories et à faible teneur en sucres (moins de 8 g).

Dîner

~ **Riz noir aux courgettes et aux crevettes** ~

- 40 g de riz noir (riz de Vénus)
- 250 g de courgettes
- 150 g de tomates cerise

- 60 g de crevettes
- 5 g de parmesan râpé
- 4 g de safran
- 25 ml d'huile d'olive
- Persil
- Sel et poivre

Faites cuire le riz noir en suivant les indications figurant sur l'emballage. Dans une poêle, cuisez à l'étouffée dans un peu d'eau les courgettes, les crevettes et les tomates cerise. Une fois les légumes cuits et l'eau évaporée, ajoutez le riz, le parmesan et le safran, et enfin l'huile d'olive. Mélangez bien, salez, poivrez et parsemez le tout de persil finement haché.

Accompagnement : 200 g de *salade verte*, *tomates* et *carottes*, assaisonnés de vinaigre balsamique.

Dessert : 25 g de *noix* et 20 g de *canneberges séchées*.

JOUR 4 : PRENEZ UN COMPRIMÉ (OU UNE GÉLULE) DE VITAMINES ET DE MINÉRAUX ET UNE GÉLULE D'OMÉGA 3.

JOUR 5

Petit-déjeuner

Thé (1 sachet de thé vert et 1 de thé noir) avec 1 *citron* pressé ; 60 g de *galettes de riz soufflé et blé complet* ; 1 *banane* de taille moyenne ; 30 g de *chocolat noir* (minimum 70 % de cacao, sans lait).

Déjeuner

~ Salade méditerranéenne de petit épeautre aux artichauts et champignons ~

- 40 g de petit épeautre
- 80 g d'artichauts à l'huile d'olive
- 1 carotte de taille moyenne
- 150 g de tomates cerise
- 150 g de champignons
- 20 g d'olives
- 12 ml d'huile d'olive
- Sel et poivre
- 1 gousse d'ail
- Persil
- Aromates (à discrétion)

Une fois le petit épeautre cuit dans de l'eau salée, égouttez-le et versez-le dans un saladier. Ajoutez-y les artichauts, la carotte émincée, les tomates cerise et les olives. Puis l'huile d'olive, le sel, le poivre et d'autres aromates si vous le souhaitez. Parallèlement, faites cuire à l'étouffée les champignons dans un peu d'eau avec de l'ail ; quand ils sont tendres, saupoudrez-les de persil et de sel. Vous pouvez les incorporer à la salade de petit épeautre ou les consommer en accompagnement avec un supplément d'huile d'olive.

Accompagnement : *salade de mesclun* assaisonnée de vinaigre balsamique.

Collation

240 ml de *lait d'amande* sans sucre ajouté ; 1 barre de *céréales aux fruits à coque et au chocolat noir* (minimum 70 % de cacao, sans lait) de 150 calories et à faible teneur en sucres (moins de 8 g).

Dîner

~ Minestrone à la génoise ~

- 150 g de haricots cannellini (poids net égoutté)
- Légumes : 1 pomme de terre, 1 aubergine, 1 courgette, du chou, 1 poignée de petits pois, 150 g de haricots verts
- 1 gousse d'ail
- 40 g de pâtes
- 25 ml d'huile d'olive
- Sel et poivre
- 1 cuillère à café de pesto

Portez de l'eau à ébullition et plongez-y les haricots (que vous aurez fait tremper), auxquels vous ajouterez tous les légumes coupés en petits morceaux, l'ail, le sel et le poivre. Laissez cuire pendant 45 minutes environ, puis ajoutez-y les pâtes. Un instant avant que les pâtes ne soient prêtes, ajoutez le pesto et l'huile d'olive, mélangez bien le tout, puis servez.

Accompagnement : 150 g de *salade verte* ; 40 g de *pain complet*.

Dessert : *fruit frais* (par exemple 150 g de *raisin*).

JOUR 6

Petit-déjeuner

Café ou thé ; 240 ml de lait de noisette sans sucre ajouté ; 60 g de céréales aux fruits secs et à coque.

Déjeuner

~ Velouté de tomates et de basilic avec pesto et croûtons ~

- 500 g de tomates
- 1 carotte moyenne
- 1 branche de céleri
- 1 pomme de terre de taille moyenne
- 1/2 oignon rouge
- 12 ml d'huile d'olive
- 5 feuilles de basilic
- Sel et poivre
- 1 cuillerée à café de pesto
- 40 g de croûtons

Faites cuire à l'étuvée dans de l'eau salée les tomates, le céleri, la carotte, la pomme de terre et l'oignon coupés en morceaux. Quand l'eau s'est évaporée et que les légumes sont assez tendres, mixez la préparation. Ajoutez l'huile d'olive, le basilic, le sel et le poivre. Garnissez avec le pesto et les croûtons.

Accompagnement : 200 g de *salade verte*, *carottes* et *tomates*, ou de *légumes verts à feuilles* cuits à l'eau, et 40 g de *pain complet*.

Collation

240 ml de *lait de noisette* sans sucre ajouté ; 1 barre de *céréales aux fruits à coque et au chocolat noir* (minimum 70 % de cacao, sans lait) de 150 calories et à faible teneur en sucres (moins de 8 g).

Dîner

~ Velouté de pois chiches et brocolis à la vapeur ~

- 150 g de pois chiches que vous aurez laissé tremper (poids

net égoutté)

- 150 g de brocolis
- 1 gousse d'ail coupée en deux
- Romarin
- 25 ml d'huile d'olive
- Jus de citron frais
- Sel et poivre
- 60 g de *farinata* de pois chiches (sans gluten)

Faites cuire les pois chiches dans une casserole d'eau salée, avec l'ail et le romarin, égouttez, puis mixez le tout. Ajoutez l'huile d'olive, salez et poivrez. Laissez reposer et tiédir. Entre-temps, faites cuire les brocolis à la vapeur, puis assaisonnez-les d'huile d'olive, de sel et de jus de citron. Servez ce plat avec une *farinata* de pois chiches ou, si vous préférez, avec une fougasse de blé complet.

Dessert : 20 g d'*abricots secs* et 25 g d'*amandes*.

JOUR 7

Petit-déjeuner

Café ou thé ; 240 ml de lait d'amande sans sucre ajouté ; 80 g de pain aux myrtilles ou aux fruits secs ; 10 g de miel.

Déjeuner

~ Salade d'orge aux brocolis, feta et tomates ~

- 40 g d'orge
- 150 g de brocolis
- 100 g de tomates cerise
- 1 carotte de taille moyenne
- Oignon (optionnel)
- 20 g de feta
- 12 ml d'huile d'olive
- Persil
- Sel et poivre

Portez à ébullition un grand volume d'eau salée et plongez-y l'orge en suivant les indications de cuisson figurant sur l'emballage. Parallèlement, faites cuire les brocolis à la vapeur. Égouttez l'orge et les brocolis et laissez-les refroidir. Puis mélangez-les et ajoutez les autres légumes crus et hachés. Remuez le tout avec la feta, et assaisonnez d'huile d'olive, de persil, sel et poivre. Servez le plat tiède ou froid.

Accompagnement : 150 g de *légumes verts à feuille* assaisonnés d'huile d'olive et de jus de citron, plus 40 g de *pain complet*.

Collation

240 ml de *lait de coco* sans sucre ajouté ; 1 barre de *céréales aux fruits à coque et au chocolat noir* (minimum 70 % de cacao, sans lait) de 150 calories et à faible teneur en sucres (moins de 8 g).

Dîner

~ Pizza aux légumes, anchois et sardines ~ (sans fromage)

- 100 g de pâte à pizza
- 100 g d'épinards
- 100 g de sardines et d'anchois
- 100 g de poivrons
- 80 g de tomates cerise
- 100 g de champignons
- 25 ml d'huile d'olive
- 50 g d'artichauts à l'huile ou au vinaigre
- 20 g d'olives noires
- Sel et poivre
- Herbes aromatiques et épices (à discrétion)

Étalez la pâte à pizza et garnissez-la de tous les ingrédients. Ajoutez l'huile d'olive, le sel, le poivre, puis les herbes aromatiques et les épices à discrétion. Vous pouvez varier les ingrédients selon vos goûts, utiliser différentes associations de légumes et de poissons en gardant à l'esprit que les sardines et les anchois sont riches en oméga 3. Laissez cuire la pizza pendant 20 minutes environ dans un four préchauffé à 230-250°C. Servez aussitôt.

Dessert : 25 g de *pistaches* (non salées) et 20 g de *canneberges séchées*.

JOUR 7 : PRENEZ UN COMPRIMÉ (OU UNE GÉLULE) DE VITAMINES ET DE MINÉRAUX ET UNE GÉLULE D'OMÉGA 3.

ALIMENTS SOURCES DE VITAMINES, MINÉRAUX ET AUTRES MICRONUTRIMENTS

Sources de vitamine B12

Aliment	% de l'apport nutritionnel recommandé
Thon rouge (thunnus)	132-155
Palourdes, cuites	732
Moules, cuites	757
Huîtres, cuites	702
Maquereau roi. Atlantique	238
Œufs de poisson. cuit	790
Crabe roval. Alaska	746
Hareng, cuit ou fumé	2720
	(1 tasse)
Sardines à l'huile cuites	718
Caviar (noir ou rouge)	760
Céréales pour petits déjeuners (quotidiens)	1 pt60
Truite, cuite	788
Saumon rose, avec la peau	757
Poisson, thon, light	2521
	(1 tasse)
Saumon rouge, cuit	728
Saumon sauvage.	728
Thon light. au naturel	728
Steak de soja	788
Lait d'amande, d'avoine	257
	(1 tasse)
Levure Red Star T60	17
Céréales pour petits déjeuners (quotidiens)	1 pt17
Œuf, cuit, dur	106

Sources :

<https://ndb.nal.usda.gov/>

<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/LabelingNutrition/ucm064928.htm>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3174857/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24724766/>

Sources de vitamine B9 (ou folates)

Aliment	% de l'apport nutritionnel recommandé	Quantité
Épinards, cuits à l'eau	1/2 tasse	133
Haricots cornille "orange"	1/2 tasse	125
Riz blanc, arain moyen	1/2 tasse	90
Asperges, cuites à l'eau		89
Spaghetti, cuits	1/2 tasse	83
Choux de Bruxelles, cuits	1/2 tasse	78
Laitue, laitue romaine	1 tasse	166
Avocat, cru, en tranches	1/2 tasse	59
Épinards, crus	1 tasse	158
Brocolis, en morceaux	1/2 tasse	52
Moutarde brune (Bouquet)	1/2 tasse	52
Petits pois surgelés	1/2 tasse	42
Haricots en conserve	1/2 tasse	40
Pain blanc	1 tranche	43
Cacahuètes grillées		40
Germes de blé	2 cuillères à soupe	40
Jus de tomate	3/4 tasse	36
Crabe, tourteau		36
Jus d'orange	3/4 tasse	35
Navets, surgelés, cuits	1/2 tasse	32
Orange, fraîche	1 tasse	29
Papaye, crue, en cubes	1/2 tasse	27
Banane	1 tasse	24
Levure de boulangerie	1/4 de tasse	23
Œuf, dur	1 tasse	22
Melon, cru	1 tranche	44
Poisson, flétan, cuit		85,12

* 1/2 tasse = 125 g ou ml.

Sources de calcium

Aliment	% des apports journaliers recommandés
Céréales prêtes à l'emploi	100
Boisson/lait de coco	145
Lait d'amande avec sucre	145
Lait d'amande sucré	245
Noix, amandes décortiquées	185
Pois chiches, en conserve	187
Lait de soja enrichi en calcium	184
Sardines à l'huile de sardine	85
Lait de soja, enrichi en calcium	228
Chou, cuit, cuit à l'eau	125
Jus d'orange, enrichi en calcium	172
Saumon rose, avec os	85
Graines de chia, séchées	281
Saumon rouge, en conserve	85
Blettes, cuites à l'eau	113
Crustacés, langoustes	113
Noisettes	113
Cacahuètes, Virginité	113
Pistaches, crues	112
Truite arc-en-ciel, séchée	112
Haricots noirs, à l'eau	110
Chou chinois, cru	110
Brocolis-rave, frais	1/2 99
Chou frisé, frais, cru	110
Potiron, cuit au four	110
Haricots blancs, crus	1/2 88
Chou chinois, bok choy	117
Pain blanc	117
Anchois à l'huile d'olive	66
Saumon rouge, Alaska	166
Patates douces, crues	116
Figues sèches	1/4 66
Haricots roses pintos	1/2 69
Pain de blé complet	113
Haricots rouges, crus	1/2 65
Brocolis, crus	1/2 62

Les apports journaliers recommandés en calcium sont de 1 000 mg pour les adultes et les enfants à partir de 4 ans.

Source : <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-HealthProfessional/>

Sources de fer

Aliment	% des apports journaliers recommandés
Algue, spiruline, séchée	131172
Céréales pour petit-déjeuner, enrichies	1000
Cacao en poudre, non sucré	162
Huîtres, Atlantique	8544
Haricots blancs, en conserve	144
Chocolat, noir, 45-60% de cacao	8539
Mollusques, moules	85321
Amandes décortiquées	1331
Fruits à coque, mélangés	14299
Lentilles, cuites à l'eau	1137
Épinards, cuits à l'eau	1137
Haricots rouges, en conserve	1121
Sardines, Atlantique	85121
Pois chiches, cuits	1121
Tomates, en conserve	1121
Pomme de terre, avec la peau	11021
Noix de cajou, grillées	28.351121
Petits pois, cuits à l'eau	116
Riz, blanc, grain long	116
Pain, blé complet	1126
Pain, blanc	1126
Raisins secs, variés	1416
Spaghetti, blé complet	116
Thon rouge (thunnus), en conserve	85.6
Pistaches, grillées	28.35116
Brocolis, cuits à l'eau	116
Œuf, dur	116
Riz, complet, grain long	116

Source : <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional/>

Sources de vitamine A

Aliment	% des apports recommandés
Patates douces	25033
Épinards, surgelés	12258
Carottes, crues	9469
Melon jaune, cru	2706
Poivrons rouges	21372
Mangetout, crus	21220
Haricots cornus	1065
Abricots secs	1051
Brocolis, cuits	1008
Jus de tomate	801
Haricots, Atlantique	209
Céréales prêtes à manger (quatre grains)	125049
Haricots, en conserve	264
Œuf, dur	260
Courgettes, crues	101
Saumon rouge, cru	106
Yaourt nature	105
Pistaches, grillées	73
Thon, light, à l'eau	66

Sources de vitamine C

Aliment	% des apports recommandés	Aliments recommandés
Poivrons rouges, d	1/2	158
Jus d'orange	3/4	155
Orange	1 m	177
Jus de pamplemou	3/4	177
Kiwi	1 m	167
Poivrons verts, doi	1/2	110
Brocolis, cuits	1/2	85
Fraises, fraîches	1/2	82
Choux de Bruxelles	1/2	80
Brocolis, crus	1/2	89
Jus de tomate	3/4	83
Melon jaune	1/2	89
Chou, cuit	1/2	88
Chou-fleur, cru	1/2	86
Pomme de terre, a	1 m	88
Tomate, crue	1 m	88
Épinards, cuits	1/2	115
Petits pois, surgelé	1/2	113

Sources de vitamine D

Aliment	% des apports recommandés	Quantité recommandée
Huile de foie de morue	100	1 cuillère à soupe
Championons. Mai	110	100g
Espadon. cuit	85	100g
Truite arc-en-ciel. c	115	100g
Saumon rouge. so	85	100g
Hareng. Atlantique	130	100g
Thon. au naturel. é	85	100g
Jus d'orange enrichi	130	100ml
Lait de soja. fortifié	120	250ml
Championons. airc	120	100g
Lait d'amande. au	250	250ml
Lait de coco. sucré	120	250ml
Lait de riz. sans su	250	250ml
Sardines. à l'huile.	200	100g
Saumon. Atlantique	85	100g
Ouf (la vitamine D	10	100g
Championons. Shi	110	100g
Céréales prêtes à	3/4	100g
quotidiens)		
Anchois. Europe. à	28	20g
Champignons de F	1	100g

Sources de vitamine E (α -tocophérol)

Aliment	% des apports recommandés	Quantité recommandée
Huile de germe de blé	102	1 c. à soupe
Graines de tournesol	87	28 g
Amandes, grillées	84	28 g
Huile de graines de lin	58	1 c. à soupe
Huile de carthame	46	1 c. à soupe
Noisettes, grillées	42	28 g
Beurre de cacahuète	15	2 cuillérées
Cacahuètes, grillées	12	28 g
Huile de germe de blé	19	1 c. à soupe
Épinards, cuits à l'eau	19	1/2 tasse
Brocolis, en morceaux	16	1/2 tasse
Huile de soja	16	1 c. à soupe
Kiwi	16	1 tasse
Manque, en tranches	47	1/2 tasse
Tomate, crue	47	1 tasse
Épinards, crus	36	1 tasse

* cuillère = c. à soupe

Sources d'oméga 3

Aliment	Acide eicosapentaénoïque (EPA)	Acide docosahexaénoïque (DHA)
Flétan, cuit	0.88-0.88	0.03-0.03
Hareng, cuit	0.03-0.11	0.03-0.03
Langoustine, cuite	0.02	0.02
Maquereau, cuit	0.98-0.98	0.03-0.03
Maquereau, salé	0.42	0.03-0.03
Moules, cuites	0.69	0.03-0.03
Poulpe, cuit	0.13	0.03-0.03
Huîtres, Atlantique	0.98-0.98	0.03-0.03
Huîtres, Pacifique	0.03	0.03-0.03
Lieu jaune, cuit	0.04	0.03-0.03
Saumon, Atlantique	0.98-0.61	0.03-0.03
Saumon, Atlantique	0.98-0.28	0.03-0.03
Saumon royal, cru	0.98-0.98	0.03-0.03
Saumon sauvage, cru	0.98-0.98	0.03-0.03
Saumon rose, cru	0.98-0.26	0.03-0.03
Saumon rouge, cru	0.98-0.06	0.03-0.03
Sardines, en conserve	0.77-0.93	0.03-0.03
Coquilles Saint-Jacques	0.27	0.03-0.03
Crevettes, cuites	0.24	0.03-0.03
Sole ou plie commune	0.87	0.03-0.03
Truite, cuite	0.98-0.87	0.03-0.03
Thon, light, au naturel	0.21	0.03-0.03
Thon, blanc, au naturel	0.65	0.03-0.03
Coréone, cuit	0.12	0.03-0.03
Haricots (cannellini)	1750 ml (1750)	0.24
Haricots cornille "orange"	175 ml (175)	0.11
Graines de soja, moulues	175 ml (175)	0.06
Amandes, grillées	60 ml (60)	0.15
Graines de chia	15 ml (15)	0.09
Graines de lin moulues	15 ml (15)	0.06
Noix de pécan	60 ml (60)	0.32
Graines de courge	60 ml (60)	0.06
Noix du Brésil	60 ml (60)	0.29
Graines de soja grillées	60 ml (60)	0.42
Noix	60 ml (60)	0.03
Huile de colza	5 ml (5)	0.42
Margarine aux oméga-3	5 ml (5)	0.28
Huile de graines de lin	5 ml (5)	0.58
Margarine aux oméga-3	5 ml (5)	0.34
Huile de graines de lin	5 ml (5)	0.31

Huile de noix	5 ml (1 c. à café)	1.48
Complément alime	5 ml (1 c. à café)	1.08
Complément alime	5 ml (1 c. à café)	1.05
Complément alime	5 ml (1 c. à café)	1.96
Lait d'amande	250 ml	1001
Lait d'avoine	250 ml	1003

* Les quantités dépendent du produit.

** 1 petite cuillère = 1 c. à café.

Source : <http://www.whfoods.com/genpage.php?dbid=84 & tname=nutrient>

Sources de magnésium

Aliment	% des besoins	Portion recommandée
Amandes, grillées	2820	
Épinards, cuits à l'eau	1/2 t	20
Noix de cajou, crues	2870	
Cacahuètes, grillées	1/4 t	66
Lait de soja, naturel	1 t	65
Haricots blancs, cuits	1/2 t	66
Edamame, avec sauce	1/2 t	60
Beurre de cacao	2 cuillères à soupe	42
Pain de blé complet	2 tranches	46
Avocats, en dés	1 t	44
Pomme de terre, cuite	99	43
Riz complet, cuit	1/2 t	42
Haricots, cuits à l'eau	1/2 t	35
Banane	1 moy.	32
Saumon, Atlantique	85	26
Flétan, cuit	85	24
Raisins secs	1/2 t	23
Brocolis, en tranches	1/2 t	12
Riz blanc, cuit	1/2 t	10
Pomme	1 moy.	9
Carotte, crue	1 moy.	2

Source : <http://www.dietitians.ca/Your-Health/Nutrition-A-Z/Fat/Food-Sources-of-Omega-3-Fats.aspx>

REMERCIEMENTS

Cet ouvrage est la synthèse de mes trente années de voyage à la recherche des secrets de la longévité, tout au long desquelles de grands pionniers, de jeunes et brillants chercheurs m'ont accompagné. Je remercie MM. les professeurs Scott Norton et Robert Gracy (UNT), de m'avoir donné l'occasion d'apprendre la biochimie et les mécanismes du vieillissement. Je remercie M. le professeur Roy Walford (UCLA), de m'avoir appris à défier les règles et à envisager le vieillissement de façon novatrice. Je remercie Mmes les professeurs Joan Valentine et Edith Gralla (UCLA) de m'avoir donné de solides bases génétiques et moléculaires sur lesquelles j'ai construit ma recherche. Je remercie M. le professeur Caleb Finch (USC) de m'avoir fait découvrir la neurobiologie et les théories du vieillissement, et d'avoir été un véritable mentor pour moi, depuis mon doctorat jusqu'à aujourd'hui. Je remercie M. le professeur Pinchas Cohen pour une longue série de collaborations fructueuses et pour son soutien en tant que président de la faculté de gérontologie de l'USC, et M. le professeur Marco Foiani directeur de l'Ifo, de m'avoir offert la possibilité de diriger un groupe de recherches en oncologie en Italie. Un grand merci aussi au groupe de généticiens pionniers dans le domaine du vieillissement pour ces vingt années de discussions et de découvertes renouvelées, qui nous ont permis à tous de contribuer à un moment décisif, unique, dans les études sur le vieillissement et la longévité. Je suis infiniment reconnaissant à mes étudiants, chercheurs et collègues médecins : sans eux je n'aurais pu découvrir qu'une infime partie de ce que nous avons découvert ensemble. J'adresse un remerciement particulier à Mme le docteur Paola Fabrizio pour son rôle essentiel dans les découvertes que mon laboratoire de l'USC a faites peu après mon arrivée, et à M. le professeur Min Wei pour le soutien qu'il m'a apporté dans la direction du laboratoire pendant de nombreuses années.

Aux collègues qui m'ont apporté leur précieuse expertise, je voudrais témoigner ma gratitude :

— Pour le chapitre VII, à M. le professeur Alberto Nencioni, du département de médecine interne et oncologie du centre hospitalo-universitaire San Martino, à Gènes. Responsable d'une étude financée par la Fondation Umberto Veronesi, il étudie la façon dont la *Fasting-Mimicking Diet* peut contrecarrer les effets collatéraux de la chimiothérapie chez des femmes atteintes de cancer du sein à un stade avancé.

À Tanya Dorff, oncologue et professeur associé de médecine clinique, du Centre de cancérologie Norris (USC), chargée des essais cliniques sur la FMD et la chimiothérapie à l'université de Californie du Sud, et à Alessandro Laviano, professeur associé de médecine interne dans le département de médecine clinique de l'université La Sapienza, à Rome.

— Pour le chapitre VIII, à Hanno Pijl, endocrinologue et diabétologue, directeur du département d'endocrinologie et des maladies métaboliques du Centre médical de l'université de Leyde (Pays-Bas), qui m'a apporté une aide considérable ; et à Clayton Frenzel, chef de file de la chirurgie bariatrique, du Texas Health Harris Methodist Hospital.

— Pour le chapitre IX, au professeur Andreas Michalsen, chef de service dans le

département de médecine intégrative à l'hôpital universitaire de la Charité à Berlin. Il est l'un des principaux experts du jeûne et de la FMD thérapeutiques. Il a dirigé plusieurs essais cliniques sur le jeûne ou les FMD et les facteurs de risque cardiovasculaires.

Au Dr Kurt Hong, professeur associé et directeur du Centre de nutrition clinique de l'USC, dont l'expertise dans le domaine de la nutrition clinique fait autorité.

— Pour le chapitre X, au docteur Markus Bock, neurologue, expert dans le recours à l'alimentation cétogène et à la FMD au centre hospitalo-universitaire de la Charité à Berlin. Il a mené des études cliniques sur la FMD et les maladies neurodégénératives en collaboration avec le Dr Michalsen.

Au professeur Patrizio Odetti, chef du service de gériatrie au centre hospitalo-universitaire Saint-Martin, à Gênes, où sont traités de nombreux patients atteints de démence.

— Pour le chapitre XI, au docteur Markus Bock et aux professeurs Andreas Michalsen et Kurt Hong.

Le programme nutritionnel de deux semaines a été écrit en collaboration avec la nutritionniste Noemi Renzetti et les diététiciennes Mahshid Shelehchi et Susan Kim, auxquelles va toute ma reconnaissance.

Enfin, je tiens à remercier les maisons d'édition qui ont choisi de publier mon ouvrage : Antonio Vallardi Editore, les équipes de Avery Books et du groupe Penguin, Actes Sud, et toutes les autres maisons qui ont traduit *Le Régime de longévité*.

CRÉDITS

Figures 1.1, 2.3, 4.8 : © Valter Longo.

Figure 2.1 : © Roger Ressmeyer/Corbis/VCG.

Figure 2.2 : tirée de V. D. Longo, C. E. Finch “Evolutionary Medicine : From Dwarf Model Systems to Healthy Centenarians ?”, *Science*, 28 février 2003, vol. 299, numéro 5611, p. 1342. Publié avec l'autorisation de AAAS.

Figures 3.1, 6.5, 8.2 : reproduites avec la permission d'Andrea Balconi.

Figure 6.5 : photo du nouveau-né © irin-k/Shutterstock ; photo du couple © T-Design/Shutterstock.

Figures 4.7, 4.8 : © Thierry de Lestrade.

P. 262-265 : L'article de Jenni Russel “Le jeûne m'a transformée là où la médecine a échoué”, *The Times*, 22 avril 2015, est reproduit avec l'aimable autorisation de *Times Newspapers Limited*. Toutes les autres figures : © Valter Longo/Antonio Vallardi Editore

Ouvrage réalisé par le Studio [Actes Sud](#)

Ce livre numérique a été converti initialement au format EPUB par Isako www.isako.com à partir de l'édition papier du même ouvrage.

Sommaire

Couverture

Présentation

Avertissement

Le régime de longévité

AVANT-PROPOS

I. LA FONTAINE DE CARUSO

II. VIEILLISSEMENT, LONGÉVITÉ PROGRAMMÉE ET
“JUVENTOLOGIE”

III. LES CINQ PILIERS DE LA LONGÉVITÉ

IV. LE RÉGIME DE LONGÉVITÉ

V. ACTIVITÉ PHYSIQUE ET LONGÉVITÉ

VI. *FASTING-MIMICKING DIET* (FMD), GESTION DU POIDS ET
LONGÉVITÉ EN BONNE SANTÉ

VII. ALIMENTATION ET *FASTING-MIMICKING DIET* DANS LA
PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES CANCERS

VIII. ALIMENTATION ET *FASTING-MIMICKING DIET* DANS LA
PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

IX. ALIMENTATION ET *FASTING-MIMICKING DIET* DANS LA
PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES MALADIES
CARDIOVASCULAIRES

X. ALIMENTATION ET *FASTING-MIMICKING DIET* DANS LA
PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DE LA MALADIE
D'ALZHEIMER ET D'AUTRES MALADIES
NEURODÉGÉNÉRATIVES

XI. ALIMENTATION ET *FASTING-MIMICKING DIET* DANS LA
PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES MALADIES
INFLAMMATOIRES ET AUTO-IMMUNES

CONCLUSION

PROGRAMME NUTRITIONNEL DE DEUX SEMAINES

ALIMENTS SOURCES DE VITAMINES, MINÉRAUX ET AUTRES
MICRONUTRIMENTS

Remerciements

CRÉDITS